Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Dietrich

Über Hypophysenerkrankungen an Hand eines stummen Adenoms der Hypophyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Theodor Stählin
aus Seukendorf bei Fürth

1939

Buchdruckerei Albert Becht, Tübingen, Hirschgasse 16

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Oberarzt und Dozent Dr. W. Schmidt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

	Seite
Häufigkeit der Adenome (Statistik)	5
Krankengeschichte	5
Sektionsprotokoll	6
Normale Anatomie der Hypophyse	8
Normale Histologie	15
Vorderlappen	15
Hinterlappen	22
Zwischenlappen	30
Sekretionsleitung	35
Protokoll der Hypophyse	38
Adenome der Hypophyse	42
Akromegalie	61
Gigantismus	70
Morbus Cushing	77
Einfluss chromophiler Adenome auf Stoffwechsel und andere inkretorische Drüsen	83
Hypophysenadenom und Krebs	87
Genitalstörung durch Hypophysenadenome	88
Nanosomia pituitaria	89
Dystrophia adiposogenitalis	93
Diabetes insipidus	98
Simmondssche Kachexie	102
Hypophyenadenom und Psychose	107
Sehstörung durch Hypophysenadenom	109
Druckstörungen am Zwischenhirn und übrigem Cerebrum	115
Zusammenfassung	116

In einer 1936 veröffentlichten Arbeit stellte Costello, Russell, T. unter 1000 systematisch untersuchten Hypophysen 225 mal Adenome fest. Sie fanden sich bei beiden Geschlechtern gleich häufig, bevorzugt war das Alter zwischen 50 und 60 Jahren, doch fand er auch einen Adenom bei einem zweijährigen Kinde. In allen Fällen konnte er auch nicht die geringsten Anzeichen irgendwelcher klinischen Erscheinungen, hervorgerufen durch die Adenome, feststellen. Bergonci, M. und Pelagatti, V. am Patheologischen Institut zu Parma zeigen unter 13 714 Sektionen 317 intrakranielle Tumoren, von welchen 7, d. h. 2,2 %, Tumoren der Hypophyse waren. Bei Close enthielten 39 von 280 aus dem Sektionsmaterial gewonnenen und untersuchten Hypophysen Adenome. Fast alle (38) Adenome waren zu klein, um irgendwelche klinischen Erscheinungen zu machen oder diagnostiziert zu werden. Leary, D. C. and Zimmermann, H. M. fanden unter 153 Hypophysen 10 Adenome bei Hypertonikern. Erdheim und Stumme beschreiben 1909 unter ihren Fällen in etwa 10 % Adenome oder adenomatöse Wucherungen und E. J. Kraus unter 300 Fällen 25 Hypophysen, die zusammen 28 Adenome und 13 Zellwucherungen aufwiesen.

Als Nebenbefund fand sich bei einer Obduktion auch am hiesigen Pathologischen Institut ein solcher Hypophysentumor. Die Krankengeschichte ist im Auszug folgende:

Hausfrau O. 53 Jahre, von Angehörigen wegen Verwirrtheitszuständen und Unruhe in die Tübinger Universitäts-Nervenklinik eingeliefert.

Menopause seit 3 Jahren, seit 5 Jahren herzleidend, sonst nie ernstlich krank gewesen. In der Familienanamnese nichts Auffälliges, sowohl bei Eltern als auch bei den 8 Kindern. Angeblich keine Nerven- und Geisteskrankheiten in der Familie.

Zu Hause eigenartige Fehler in der Bewirtschaftung des Hofes, darüber Selbstvorwürfe, Jammern. Schlaf schlecht, oft Herzschwäche. Gearbeitet, soweit das Herz es zuließ. Seit einer Woche „nicht mehr mit der Umgebung gesprochen, stumm und leblos herumgestanden, unansprechbar." Nachts Unruhe und Jammern. Seit 4 Jahren verstärkte Herzschmerzen, stundenlang

regungslos im Bett, zeitweilig aufgestanden und unruhig umhergesucht. Trotz verweigerter Antwort doch Eindruck, Patientin sei „orientiert". Patientin habe mehrmals heftig aufgeschrieen und sei dann zu Boden gestürzt. Einweisung auf Anordnung des Arztes.

In der Klinik wegen rastlosen Umhergehens auf Einzelzimmer gebracht. Exploration wenig ergiebig. Patientin schweigt auf alle Fragen, lediglich unbestimmte Ortsangaben. Blick und Sprechmimik erstarrt. Arme in rechtwinkliger Stellung gebeugt an den Leib gepreßt. Läßt sich nur heftig widerstrebend zum Sitzen nötigen.

Psychischer Befund: Erstarrte Mimik und Gestik. Nur Blickmimik zeitweilig lebhaft auf bestimmte Fragen, jedoch gereizt und ängstlich. Steht offenbar unter einem Bedrohungs- und Verfolgungszustand, dessen Inhalt sie nicht preisgeben will. Reagiert auf Zuspruch ablehnend. Negativistisch.

Körperliche Untersuchung bei der sich heftig sträubenden Patientin nicht möglich. Nichts Pathologisches am Herzen. Emphysem. Lumbalpunktion: Liquorbefund o. B. Befund am Tag der Einlieferung: Körpergröße 1,58, Gewicht 48,5 kg, Temperatur 36,7, Puls 80. Blut Wa.R. neg., Blutsenkung 4/10 mm. Urin goldgelb, klar. Eiweiß neg., Zucker neg., Urubilinogen neg., spez. Gewicht 1022, Reaktion sauer, Sediment o. B.

Patientin spricht nur, wenn Arzt ihr den Rücken dreht. Aussagen verwirrt. Gesichtsausdruck „bös", schimpft, wenn sie spricht. Dem Oberarzt vorgestellt: Depressiver Stupor. Patientin cyanotisch, atmet angestrengt. Sie vermutet im Essen Gift, ißt nicht. Sondenfütterung. Nachts sehr laut, schreit um Hilfe, klettert aus dem Bett, „danach sehr schlapp".

Temperatur 38,4. Pulmonischer Infekt. Patientin stark kachektisch. Plötzlich Pulsverschlechterung, blasses Aussehen. Kampher, Coramin intravenös, danach Erholung.

Patientin laut stöhnend und jammernd im Bett. Gesicht und Extremitäten cyanotisch. Atmung rasch, sehr oberflächlich. Schallverkürzung rechts hinten. Langsamer Kräfteverfall. Dämpfungsbezirk vergrößert sich. Temperatur 38,3, Puls 100.

Aussehen schwer cyanotisch, psychisch benommen, ab und zu lautes Aufschreien, Puls fadendünn. Kreislaufinsuffizienz. Exitus.

Diagnose: Psychose mit depressiven Gedankeninhalten. Kachexie. Rechtsseitige Bronchopneumonie.

Sektionsprotokoll:

Weibliche Leiche in stark abgemagertem Zustand. Beckenkamm und Rippen stark hervorstehend. Auf dem Rücken zusammenfließende Totenflecke, am Kreuzbein geringer Dekubitus. An beiden Armen Venenpunktionsstellen. Totenstarre noch schwach vorhanden. Fettgewebe der Bauchdecken fast völlig geschwunden. Muskulatur atrophisch.

Bauchhöhle: Enthält keine freie Flüssigkeit. Das Netz bedeckt die Därme schürzenförmig. Der Ueberzug der Därme ist glatt und glänzend. Der Magen ist lang und fast schlauchförmig, er reicht bis unter den Nabel. Die Leber

überragt den Rippenbogen um 5 Querfinger. Das Zwerchfell steht links in Höhe der 6. Rippe, rechts im 5. I. R.

Brusthöhle: Die re. Lunge ist mit der Brustwand verklebt desgl. mit dem Zwerchfell, doch lassen sich die Verklebungen leicht stumpf lösen. Li. bestehen nur einige strangförmige Verwachsungen zwischen Lungenbasis und Zwerchfell. Die Lungen sind wenig zurückgesunken. Der Herzbeutel enthält nur einige ccm klarer Flüssigkeit.

Herz: Die Größe des Herzens entspricht der Leichenfaust. Es ist mit etwas flüssigem Blut gefüllt und mit Speckgerinseln. Die Klappen sind überall von regelrechter Weite und zarter Beschaffenheit. Der Muskel hat eine braune Farbe, die Kranzgefäße haben ein weites Lumen und eine glatte Wand. Das For. ovale ist geschlossen. Die Brustaorta zeigt zahlreiche flache gelbe Erhebungen.

Lunge rechts: Die Oberfläche weist im Bereiche des Unterlappens eine große schwarze Fleckung auf. Der ganze Unterlappen fühlt sich fest an, während der Oberlappen sich weich und luftkissenartig anfühlt. Auf dem Schnitt ist das Gewebe unten rotschwarz gefärbt und ist sehr flüssigkeitsreich. Die große Lungenarterie am Hilus ist in ihrem unteren Ast vollkommen durch einen dunkelroten Blutpfropf verschlossen, der der Wand fest anhaftet und eine mittelfeste Beschaffenheit hat. In der Mitte des Unterlappens ein etwa haselnußgroßer Zerfallsherd, der gelbliche Auflagerungen zeigt. Die Luftröhrenverästelungen sind von blutig-eitrigem Schleim bedeckt. Die Lymphdrüsen am Hilus sind etwas vergrößert.

Lunge links: Oberfläche wie rechts, nur bestehen hier im Unterlappen mehrere dunkle Flecken. Die ganze Oberfläche ist zudem von bindegewebigen feinen Auflagerungen bedeckt. Auf dem Schnitt dasselbe Bild wie rechts, nur entsprechen den mehrfachen kleinen Flecken der Oberfläche hier mehrfache dunkelrote Infiltrationsstellen im Untergeschoß, das sich fest anfühlt. Der untere Lungenarterienast ist mit einem gelben roten festen Pfropf verschlossen, der ein Alter von etwa 6 Tagen haben dürfte.

Schilddrüse: Beidseitig vergrößert, links mehr als rechts, etwa großhühnereigroß auf der linken Seite. Auf dem Schnitt bestehen links große Cysten, die mit Blut gefüllt sind. Die Zwischenwände sind verkalkt. Rechts besteht eine einfache parenchymatöse Vergrößerung.

Tonsillen: Links lassen sich aus der etwas zerklüfteten Mandel Pfröpfe ausdrücken.

Speiseröhre: hat eine weiße glatte Schleimhaut.

Bauchhöhle:

Milz: Gewicht 125 g. Oberfläche etwas gerunzelt. Auf dem Schnitt ist das Gewebe ziemlich fest. Läßt deutliche Balkenzeichnung erkennen.

Nebennieren: Auf dem Schnitt ist das dunkle Mark, das von fester Beschaffenheit ist, deutlich von der gelben Rinde zu unterscheiden.

Nieren: Die Kapsel läßt sich schwer abziehen. Oberfläche etwas blaß. Auf dem Schnitt erscheint die Rinde ebenfalls etwas blaß. Das Mark ist dunkel. Das Nierenbecken und der Ureter haben eine weiße glatte Schleimhaut. Beide Nieren haben eine gewinkelte Form.

Magen: Ist mit etwas grünlichem Speisebrei gefüllt. Seine Schleimhaut ist stark grünlich verfärbt und zeigt in der Pylorusgegend gelbliche Flecken.

Faltenbildung regelrecht. Keine Schleimhautdefekte. Die Schleimhaut des Duodenum ist gallig durchtränkt. Die Gallenwege sind gut durchgängig. Die Gallenblase ist mit dunkler zäher Galle prall gefüllt. Ihre Schleimhaut hat ein samtartiges Aussehen.

Leber: Ist mittelgroß, ihre Oberfläche glatt und glänzend. Auf dem Schnitt ist eine gelbbraune fleckige Zeichnung festzustellen.

Pankreas: Zeigt den üblichen groblappigen Bau, das Fettgewebe ist sehr spärlich vorhanden.

Darm: Ist mit zahlreichem geballtem Kot gefüllt. Im Mesenterium des Jejunum liegen dicht nebeneinander zwei haselnußgroße verkalkte Lymphknoten. Die Schleimhaut des Kolon weist an einigen Stellen oberflächliche blutige Auflagerungen auf.

Harnblase: Ist mit klarem Urin gefüllt. Schleimhaut weiß und glänzend.

Ovarien: Beiderseits etwa pflaumenkerngroß. Oberfläche ist gehöckert. Auf dem Schnitt ist das Gewebe schwielig und läßt gelbe Körper erkennen.

Uterus: Die Portio zeigt geringe Erosionen und Nabothseier. Die Schleimhaut weist einige Blutungsstellen auf. In der Wand sind mehrere Venen durch Pfröpfe verschlossen. Der Uterus ist etwa hühnereigroß.

Der untere Teil der Vena cava und der obere der rechten Iliaca comm. ist durch einen etwa 10 cm langen gelbroten festen Blutpfropf verschlossen.

Gehirnsektion: Die Kopfschwarte läßt sich gut abziehen. Die Dura mater ist mäßig gespannt. Die Schädeldecke ist außerordentlich dick, bes. hinten. Die Gehirnfurchen und -windungen von regelrechtem Bau. Auf den Schnitten durch die grauen Marklager und die weiße Substanz ist nichts Besonderes zu erkennen. Die Hirnhöhlen sind mit etwas klarer Flüssigkeit gefüllt. Die großen Blutleiter mit flüssigem Blut gefüllt. Die Hypophyse ist vergrößert (etwa haselnußgroß) und ziemlich weich.

Anatomische Diagnose:

Hauptkrankheit: Schenkelvenenthrombose rechts.

Todesursache: Lungenembolien, Herzschwäche.

Nicht ganz frische Embolien in größeren Lungenarterienästen beiderseits. Infarkte beider Lungen. Starke Abzehrung. Verkalkung mesenterialer Lymphknoten. Thromben im Plexus vaginalis.

Bevor wir zur näheren Besprechung des Hypophysenbefundes übergehen, einige Angaben über den normalen anatomischen und histologischen Bau des Organs, soweit wir ihn nach den Schriften, die zur Verfügung standen, feststellen konnten.

Der Bau der Hirnanhangsdrüse aus Vorder- und Hinterlappen, „Adenohypophyse und Neurohypophyse“ steht fest. (Berblinger). Ueber das Vorhandensein eines Zwischenlappens wie bei den meisten Tieren gehen die Ansichten auseinander. Mit dem Gehirn,

speziell dem Boden des 3. Ventrikels ist die „Glandula pituitaria" durch den sog. Hypophysenstiel verbunden, dessen vorderer Fläche sich ein Fortsatz der Adenohypophyse, die sog. Pars tuberalis anschmiegt. Dieser Teil kann verschieden stark ausgebildet sein und bis zum Chiasma nervi optici reichen oder auch den ganzen Stiel umfassen (Benda). Sein oberes Ende ist bisweilen keulenförmig aufgetrieben. Vom 3. Ventrikel vor dem sog. Tuber cinereum stülpt sich eine Fortsetzung des Hohlraumes in den Stiel verschieden weit hinein, sodaß man das Bild ähnlich einem Trichter erhält. Nach Benda hinkt dieser Vergleich, da zu einem Trichter ein röhrenförmiger Ansatz gehört. Dieser Teil fehlt jedoch, weil der Stiel in diesem Ansatz niemals hohl ist. Der weite Teil des Trichters liegt im Gebiet des Tuber cinereum, sodaß für dieses sog. Infundibulum kein eigentlicher Platz zur Unterbringung vorhanden ist. Benda befürwortet aus diesem Grunde den Ausdruck Hochstetters für die Ausbuchtung des III. Ventrikels als „Processus oder Recessus infundibuli" und will ihn als „Processus infundibuliformis" präzisieren. Der walzenförmige oben leicht abgeplattete Körper der Hypophyse liegt mit seinem größten Durchmesser quer gestellt in der Sella turcica.

Die Maße zeigen normal eine große Variabilität. Wir richten uns nach den Angaben von Zander, Erdheim-Stumme und Benda:

Frontaler Durchmesser

Zander	10,5—14 5 mm im Mittel 11,9
Benda	16,0—17,0 nicht selten beobachtet
Erdheim-Stumme	14,4

Sagittaler Durchesser

Zander	6,0—10,5 mm im Mittel 8
Benda	15,0 nicht selten beobachtet
Erdheim-Stumme	12,5 bei Männern

Verticaler Durchmesser

Zander	5,6—9,75 mm im Mittel 6,55
Benda	nie 9,75 wie Zander beobachtet
Erdheim-Stumme	5,5

Zander hält noch größere Schwankungen wie bei seinen Angaben für möglich. D. Neculai stellt bei Vertebraten eine Concordanz zwischen den maximalen Durchmessern der bei ihm pulsierenden Hypophyse und dem der Basis des Neurocraniums fest.

Das Gewicht der Hypophyse wurde in einer Tabelle von Berblinger (Handb. der Inneren Sekretion 1932) zusammengestellt. Wir entnehmen die Maße, welche für das Alter unserer Patientin in Frage kommen.

Untersuchg. v.	Rasmussen	Petersilie	Simmonds	Erdheim-Stumme	Berblinger
männl. 41—50 J.	0,500	0,634	0,687	0,614	0,656
51—60 J.	0,472	0,600	0,606	0,600	0,642
weibl. 41—50 J.			0,775	0,689	0,715
51—60 J.			0,798	0,755	0,733

Bei Berblinger blieb die später zu erwähnende Graviditäts-Hypertrophie der Hypophyse außer Betracht. Den Rückgang des Gewichts der Hirnanhangsdrüse schon im Alter von 50 Jahren wie bei den Angaben von Simmonds kann Berblinger nicht bestätigen.

Aus der Lage im Türkensattel ergibt sich die Nachbarschaft beidseitig zur Carotis interna. Die Abgrenzung gegen dieses Gefäß ist sehr stabil. Eine Kompression der Hypophyse durch die Carotis von beiden Seiten gehört ins Pathologische. Nach vorne schließt sich im Türkensattel gelegen der Sinus intercavernosus und weiter das knöcherne Tuberculum sellae und die meist papierdünne Vorderlehne des Sattels an. Der Boden der Fossa hypophyseos bildet ebenso wie der eben erwähnte vordere Sattelteil häufig eine hauchdünne Wand gegen den Sinus sphenoidalis. Nach hinten grenzt an die Drüse ebenso wie vorne ein querer Blutleiter und der etwas erhöhte Sattelkranz mit den Processus clinoidei posteriores. Ueberdacht wird die Mulde vom sog. Diaphragma sellae turcicae, einer Duraduplikatur ähnlich dem Tentorium cerebelli (Benda). Die Umschlagstelle schließt in den meisten Fällen dicht an den Hypophysenstiel und läßt ein rundes Loch für dessen Durchtritt frei. Auch hier können große Schwankungen auftreten, sodaß in extremen Fällen die leicht schwammig aussehende Oberfläche der Hypophyse frei liegt (Parsons und Schäfer).

Die Unterschiede in der Ausdehnung des Türkensattels hat Zander an 50 Schädeln untersucht.

Er stellt fest: Durchmesser

sagittal	7,25—10,5 mm
	Durchschnitt 10,3 mm
transversal	11—22 mm
	Durchschnitt 14,4 mm
vertical	4—11 mm
	Durchschnitt 10,3 mm

Das Bemerkenswerte dabei ist, daß diese Maße sich nicht kompensieren. Wir haben also große und kleine, flache und tiefe Fossae hypophyseos.

Weitere Untersuchungen der Sella bringt Pruett, Burchard, S.: Aus 100 Untersuchungen an Schädeln geht hervor, daß die weibliche Sella turcica im Verhältnis zum Schädelumfang größer ist als die männliche. Außerdem wurde festgestellt, daß bei Negerschädeln die Fossa hypophyseos durchschnittlich ein wenig länger und tiefer ist als am Schädel der weißen Rasse.

Die Topographie der Gegend oberhalb des Diaphragma hat Zander näher untersucht. Die erwähnte Verbindung zum Zwischenschirm aus dem Hinterlappen der Hypophyse, der sog. Stiel, ist nach hinten oben gerichtet. Daraus ergibt sich die wichtige Tatsache, daß das Chiasma nervi optici, welches sich nach vorne dem Recessus infundibuli an seiner Eintrittsstelle in den III. Ventrikel anschließt, nicht vor der Hypophyse liegt, zum allerwenigsten auf dem sog. Sulcus chiasmatis, auch nicht bis zum Limbus sphenoidalis reicht, sondern von letzterem im Durchschnitt 10,34 cm entfernt und etwas darüber erhöht ist.

Wir haben versucht, die durch Zander dargestellten Verhältnisse der topographischen Anatomie der Hypophysengegend und des Chiasma an Hand von Präparaten des Anatomischen Instituts Tübingen darzustellen.

Die Entfernung des Diaphragma sellae bis zum Chiasma bzw. den nervi optici beträgt 1—2,5 mm (Zander). Wir konnten 3,5 mm feststellen. Ueber den beiden Sehnerven verläuft die Arteria cere-

bri ant. und verbindet sich mit der Gegenseite durch die Arteria communicans ant. Aus der Carotis entspringt seitlich die Arteria communicans post. und schließt in der Nähe des corpus mamillare durch Eintritt in die Arteria cerebri post. aus der Arteria basilaris den Circulus arteriosus Willisi. Die Lage der Pons und des Nervus oculomotorius zur Hypophyse ist aus Abb. 1 ersichtlich. Es bleiben noch darzustellen die Verhältnisse der Sella turcica zum Sinus sphenoidalis. Die papierdünne Wand, wie sie in Abb. 1 dargestellt ist, weist mannigfache Ausdehnungsunterschiede auf. Die Hauptvariante liegt vorne oben und an der Unterseite des Sattelbodens.

Nicht unerwähnt soll ein Gebilde bleiben, das sich aus der Entwicklungsgeschichte der Hirnanhangsdrüse ergibt. An der Stelle des Ursprungs für den Ductus craniopharyngeus im Rachendach liegt konstant ein 5—7 mm langes Gewebspartikelchen, das denselben histologischen Aufbau zeigt wie der Vorderlappen der Hypophyse, die sog. Rachendachhypophyse. Sie dehnt sich entlang dem hinteren Vomerrande fast bis zum Corpus sphenoidale aus. Aehnliches Gewebe kann sich auch im Keilbeinkörper selbst befinden. (Abb. 1 siehe am Schluß).

Die fibröse Kapsel, welche die Hypophyse einhüllt, besteht aus einer doppelten Lage. Die innere ist die eigentliche Hülle, die äußere das Periost des Türkensattels. Zwischen beide schiebt sich der beträchtlich breite Blutraum des Sinus circularis Ridleyi ein, der die Drüse beinahe vollständig umgibt und sich sowohl mit den Knochenmarksräumen als auch mit den Drüsenteilen an bestimmten Punkten verbindet (Brander). Die eigentliche Hülle ist am stärksten und deutlich lamellös gebaut an der vorderen, unteren und seitlichen gewölbten Oberfläche des Vorderlappens. Sie läßt sich an dieser Stelle leicht vom Knochen abheben. An der Furche, welche die Grenze zwischen Adeno- und Neurohypophyse anzeigt, besteht nach unten und seitlich als feste Verbindung mit der medialen Wand des Sinus cavernosus eine bindegewebige Falte. In ihr verläuft beidseitig aus der Carotis interna (Benda) die Arteria hypophyseos propria und ein venöser Leiter aus dem Vorderlappen und den Gefäßen des Zwischenlappens, die einen ein-

heitlichen intraglandulären Raum bilden (Brander). Häufig ist etwas Fettgewebe an dieser Stelle eingelagert. Weiter zieht die Kapsel von der erwähnten Bindegewebsfalte ebenfalls vom Knochen leicht abhebbar über den Hinterlappen, um sich in die den Stiel umhüllenden weichen Hirnhäute fortzusetzen. Die Bindegewebshülle des Vorderlappens setzt sich am oberen Rande der Hypophysengrube sowohl in das Diaphragma als auch in die basale Dura fort. Kapsel der oberen ebenen Fläche des Vorderlappens und Diaphragma sind jedoch nicht identisch. Zwischen beiden finden sich fein bindegewebige Bälkchen, die am Stiel in dessen arachnoidalen Ueberzug übergehen (Benda).

Die Neurohypophyse schmiegt sich dem adenoiden Teil in leicht S-förmiger Schwingung an (Benda). In der Grenzschicht beider Lappen zieht eine bindegewebige Wand hoch, von der aus die Gefäße sich in der Hauptsache in dem Vorderlappen innerhalb septenartiger Bindegewebszüge verteilen. Neben der oben erwähnten Blutversorgung aus der Carotis interna ziehen noch paarig durch die Pars tuberalis zwei kleine Arterien aus dem Circulus arteriosus in die Bindegewebswand ein. Ebenso verlaufen entlang der Hinterwand des Stiels zwei kleine Gefäßchen (Benda). Diese vier Arterien communizieren mit den Gefäßen aus der Carotis interna. In die Pars neuralis dringen nur ganz spärliche Bindegewebsblätter und Stränge ein, welche Gefäße führen.

Das venöse Blut wird z. T. in den Gefäßplexus der Peremeschkoschen Marksubstanz, z. T. in den sinusoiden Räumen der Kapsel gesammelt. Diese stehen mit den Geflechten der Marksubstanz in Verbindung. Außerdem besteht eine Verbindung der Marksubstanzvenen mit den Venen des Stiels (Benda, v. Gierke), wie auch Brander am hinteren oberen Pol des Hirnanhangs Eintrittsstellen der Gefäße durch die Kapsel beschreibt. Wahrscheinlich fließt das Blut normalerweise von der Drüse durch den oben erwähnten Blutraum in die Knochengefäße ab. In Krankheitsfällen kann die Strömung stehenbleiben oder sich umkehren. Nach Brander besteht eine Abhängigkeit des Füllungsgrades des intraglandulären Blutraumes vom Verhältnis Blut-Liquordruck. Es soll bei starkem Sekretionsdruck der Hypophyse der

Blutgehalt aus diesem Blutraum völlig verschwinden. Vermehrter Kolloidgehalt des Zwischenlappens, der später erwähnt werden wird, kann Bläschenwände gegen den Blutraum vorbuchten, die sich verdünnen und schließlich auch einreißen. In solchen Fällen entleert sich das „Sekret" unmittelbar ins Blut. (Aus „Anatomischen Berichten" von Lanz.)

Der Vorderlappen, entstanden aus der vorderen Wand und eine Aussprossung des entwicklungsgeschichtlichen Hypophysensäckchens, zeigt auf dem Durchschnitt einen nach hinten konkaven Rand, welcher dem Hinterlappen anliegt, und auf der Schnittfläche einen graugelb oder graurot marmorierten Ton. Das Gewicht des Vorderlappens beträgt $^7/_{10}$ der Hypophyse. Histologisch sind zwei Zellformen zu unterscheiden: Chromophobe und Chromophile (Dostojewsky, Flesch). Letztere teilen sich wieder in sog. Acidophile (Benda) oder Eosinophile (Schoenemann) Elemente und in größere basophile-cyanophile Elemente. Ihr Mengenverhältnis stellte A. T. Rasmussen an 100 Fällen fest:

Chromophobe	52%	Schwankg.	34—66%	b. nicht grav.	Frauen	49—50%	42 J.
Acidophile	37%	„	23—59%	„ „	„	43—44%	42 „
Basophile	11%	„	5—27%	„ „	„	7%	42 „

Der Angabe, daß bei Leuten über 50 Jahren eine Zunahme der Chromophoben um 4 %, Zunahme der Basophilen um 2 %, Abnahme der Acidophilen um 6 % stattfindet, kann Berblinger nicht ohne weiteres zustimmen. Die Frauen haben bedeutend mehr Acidophile als die Männer, diese mehr Chromophobe und Basophile Zellen. Erdheim-Stumme fanden unter 25 Fällen die Hauptzellen dreimal reichlicher als die Basophilen und zweimal gleich reichlich und zwar bei beiden Geschlechtern. Jedoch stimmen die meisten Autoren der Reihenfolge Acidophile-Basophile-Chromophobe bei. Berblingers Schüler Höppli stellt die Hauptzellen der Zahl nach an zweite Stelle, was nach Berblingers Erfahrung sicher für die Hypophyse Neugeborener und Kinder gilt, vielfach auch für die Hypophyse Erwachsener, ganz abgesehen von Frauen, die geboren haben. Die Zahl der Eosino-

philen wie der Hauptzellen schwankt beträchtlich. So sind die verschiedenen Angaben über die Quantitätsverhältnisse dieser beiden Zellen verständlich (Berblinger). Basophile sind nach Erdheim 1. deutlich spärlicher, 2. ganz bedeutend spärlicher, 3. unbedeutend spärlicher als die Eosinophilen. Die 3 Fälle sind gleich häufig. E. J. Kraus und O. Traube beobachteten bei Phthise und bei Nebennierenausfall in der Regel eine Verminderung der Basophilen. Bei Menschen mit anatomisch nachgewiesener Nierenveränderung stellte Berblinger in $^2/_3$ aller Fälle eine deutliche Vermehrung der Basophilen fest.

Die färbbare Substanz sind die Granula der Chromophilen Zellen. Sie sind bei den Cyanophilen gröber, etwas lockerer und leichter sichtbar als bei den Eosinophilen (Erdheim). Die von Paul Ehrlich aufgestellten Begriffe Acidophilie und Basophilie geben zu falschen Deutungen Anlaß. Die Färbung mit sauren oder andererseits mit basischen Stoffen sind Zufälligkeiten der angewendeten Färbung. Bei anderen Methoden lassen sich Affinitäten für sauer oder basisch umkehren (Benda). Färberische Differenzierungen der Zellen zeigen sich weiter darin, daß die eosinophilen Granula sich nach Mallory fuchsinrot, nach Heidenhain schwarz färben. Mit Kresolfuchsin bleiben sie ungefärbt, während die cyanophilen Granula bei Mallory rein blau, bei Heidenhain ungefärbt und in Kresol fuchsin schwarz erscheinen (Benda v. Gierke).

Die Chromophoben oder Hauptzellen unterscheiden sich außer durch ihre fehlenden Granula von den Chromophilen dadurch, daß ihr Protoplasma mit den gewöhnlichen Fixierungsmethoden schlecht darstellbar ist und daß Zellgrenzen fehlen. Sie imponieren als Haufen dicht liegender Kerne, nur selten sieht man Plasmareste als Fäden und dgl. (Erdheim). Der lichte Kern von sehr verschiedener Größe ist gut darstellbar. Erdheim bezeichnet die Kerne als rund, oblong oder polygonal oder ganz unregelmäßig. Wenn klein, sind sie dunkel, wenn groß, heller. Meist sind die Kerne größer und heller als bei den Eosinophilen, kleiner und dunkler als bei den Basophilen. In der Drüse kann bald derselbe Typus vorherrschen, bald sich wieder abwechselnde Bilder

zeigen. Die Kerne der Cyanophilen sind ebenfalls nicht groß und rund, chromatinarm, nicht ganz selten etwas kleiner und dann dunkler gefärbt besonders bei kleinen basophilen Zellen, im Unterschied zu den kleinen runden dunklen Kernen der Eosinophilen. Jedoch sind auch hier in den großen Formen der eosinophilen Zellen größere lichtere Kerne zu finden. Erdheim-Stumme unterscheiden mittelgroße, kleine und große Eosinophile und bringen die Größe in Abhängigkeit vom Protoplasmareichtum. Große Zellformen finden sie hauptsächlich in den kompakten Zellhaufen und vermissen sie bei seniler Atrophie. Dieselben Autoren begegnen stellenweise Zellen, „die man in keine der drei genannten Arten einreihen kann". „Eine Gruppe von Hauptzellen hat oft eine gewisse Aehnlichkeit mit einer Anhäufung lymphoider Zellen" und man kann den Eindruck eines Rundzelleninfiltrats erhalten (Erdheim). Selten finden sich auch besonders große Zellen mit mäßig reichlichem, fein und undeutlich granuliertem Protoplasma und großen hellen, runden oder etwas ovalen Kernen. Erdheim beobachtet sehr selten kleinere basophile, blässer blau gefärbte, feiner granulierte Zellen mit großem hellem Kern oder Zellen mit ähnlichen Kernen auch blaßblau gefärbt, jedoch mit granulafreiem homogenem Protoplasma und einigen winzigen Vacuolen. E. J. Kraus unterscheidet außer den drei Arten, Acidophilen, Basophilen und Hauptzellen, noch sog. Uebergangszellen und entgranulierte Chromophile. Erstere sind inconstant und in relativ geringer Menge vorhanden. Die Größe der Zellen schwankt, ist aber in der Regel kleiner als die der „reifen" Basophilen. Das Protoplasma ist homogen, scharf begrenzt, granulafrei und verhält sich Haematoxilin-Eosin gegenüber amphophil. Die „Entgranulierten" besitzen ein siebartiges, durchlöchertes, sehr labiles, zartgefärbtes Protoplasma.

Zellen mit gleichzeitiger basophiler und acidophiler Granulierung stellt Benda dar, nach Berblinger soll jedoch ihr Vorkommen nicht bestehen.

Pérer Lista, M. will bei den Epithelien der Hypophyse eine doppelte Tendenz feststellen. 1. eine sekretorische Differenzierung mit vorwiegend granulärer Struktur und 2. eine epitheliale

Differenzierung mit vorwiegend filamentärer Struktur. Benda stellt in den Epithelien feinfädiges Protoplasma fest ohne membranartige Abgrenzung. Nach Gemelli findet man in ihnen einen Golgiapparat, nach Benda Mitochondrien verteilt und zwei stäbchenförmige Zentralkörperchen.

Die Vorderlappenzellen sind in Strängen angeordnet, die sich dicht ineinander verflechten, verzweigen und untereinander anastomosieren. Die Zellstränge sind lumenlos, ihr Kaliber ist sehr ungleich. Erdheim-Stumme sehen jedoch nur eine Variationsbreite von 50—70 ($^1/_{1000}$ mm). Auf der Basalmembran der Bindegewebssepten, deren Blutkappillaren in der Regel gut angefüllt getroffen werden (Erdheim-Stumme), sind die Zellen zylindrisch angeordnet.

Eine neue Zellart findet Biondi zwischen den Epithelien im Vorderlappen. Die Zelle soll bald dick und plump sein, bald schlanke Ausläufer besitzen und sich schwarz imprägnieren. Die Lage ist innerhalb der Epithelstränge, niemals im bindegewebigen Stroma. Im Innern der imprägnierten Masse waren nicht selten Kerne wahrzunehmen. Nach der Vermutung Biondis handelt es sich jedoch um Zellen, die zu den Chromophoben zählen.

Die Hauptzellen befinden sich mit Vorliebe im Innern der Zellstränge, sind also umgeben von den chromophilen Epithelien. Doch ist diese Anordnung starker Variation unterworfen (Benda). Erdheim sieht die Stränge und auch die Alveolen der Chromophilen bald auf eine kurze Strecke durch Hauptzellen ersetzt oder einen kleinen Alveolus oder schmalen Balken nur von Chromophoben gebildet. Diese Anordnung findet er besonders beim weiblichen Geschlecht. Andererseits wieder sind letztere nur im Innern der Balken zu finden (E. J. Kraus, Erdheim). Im allgemeinen kann man von einer gleichmäßigen Verteilung der Hauptzellen über den ganzen Vorderlappen sprechen. Doch findet Benda das Hauptgebiet der Chromophilen im Mittelfeld dorsal gegen die Marksubstanz hin gelegen.

Gehäufte Eosinophile stellen sich makroskopisch als opakweiße Stellen dar (Erdheim-Stumme). Größere Ansammlung der Eosinophilen findet man in der hintersten und seitlichen Teilen

des Vorderlappens, welche die Pars neuralis etwas überdecken (Erdheim-Stumme). Solche eosinophilen Anhäufungen sah Schönemann 1892 als pathologisch an. Nach Kraus bilden die Eosinophilen an diesen Stellen zahlreiche Balken und Alveolen.

Die Basophilen liegen in ihrer Hauptmasse im vorderen Teil der Hypophyse, bilden häufig selbständige Balken, die manchmal nach vorn hin radiär von zwei bei Benda erwähnten gefäßreichen Bindegewebsherden ausstrahlen. Nur ausnahmsweise kommen sie in den hinteren Teilen des Vorderlappens oder ringsum subkapsulär gehäuft vor (Erdheim). E. J. Kraus läßt die Cyanophylen durch die Mitte des Vorderlappens nach hinten bis in den Bereich der Marksubstanz ausstrahlen. Weiterhin greifen sie vom Mittelfeld aus auf den ventralen Rand der Seitenwülste über. Die Uebergangszellen lokalisiert derselbe Autor in eben diesem Gebiet besonders in den vorderen peripheren Teilen der Adenohypophyse und zerstreut über den ganzen Lappen. Die entgranuliertem Chromophilen besonders basophiler Verwandtschaft verlegt er in dasselbe Mantelschichtgebiet. Ueber die Beziehungen der eben geschilderten Zellen zueinander gehen die Ansichten stark auseinander.

Nach Berblinger (1936) entwickeln sich die Epithelien der Adenohypophyse aus dem indifferenten Epithel der Hypophysenhöhle, als deren Reste sich die Cysten der Grenzzone erhalten. Löwenstein behauptet, daß die Eosinophilen aus Hauptzellen hervorgehen. Er untersuchte Schnitte durch die Hypophyse bei Embryonen und bei Kindern. Die Lage der Eosinophilen um die Hauptzellen herum kann er sich nur durch einen solchen Entwicklungsgang erklären. Weiterhin betont er, daß die Eosinophilen in der Mantelschicht nur vereinzelt angetroffen werden und daß hier der „embryonale Typus" der Hauptzellen bis ins späteste Alter vorwiegt. Cyanophile sieht er erst im höheren Alter auftreten, während die Eosinophilen in dieser Zeit an Zahl etwas abnehmen. Benda nimmt damals (1901) noch an, daß die Cyanophilen durch Verlust der acidophilen Körnelung aus acidophilen Zellen hervorgehen. Auch Kraus steht auf dem Standpunkt, daß die Hauptzellen die Quelle der Chromophilen sei. Auch er unter-

nahm Untersuchungen wie Löwenstein. Zuerst sind nur zylindrische Zellen vorhanden, senkrecht geordnet zu den zarten Gefäßen („Fötale Zellen"). Später wird hieraus der Typus der Hauptzellen. Die Umwandlung in Eosinophile erfolgt erst in der zweiten Hälfte der Gravidität. Basophile finden sich erst gegen Ende der Schwangerschaft und nach der Geburt (Hammar, Erdheim, Stammler). Nach einer neueren Untersuchung von Rondinini treten die eosinophilen Zellen bei Feten von 5 cm Länge auf. Basophile Zellen fanden sich bei Feten zwischen 6 und 8 cm Länge. Diese erscheinen immer nach den ersten Eosinophilen. Im 5. Fetalmonat soll der endgültige Zustand erreicht sein. In der Jugend nehmen dann die Chromophilen ständig an Zahl zu, um beim Erwachsenen die Hauptmasse zu bilden. Die „Uebergangszellen" von Kraus sollen Zwischenstufen zwischen Chromophoben und Chromophilen darstellen. Die Entgranulierten stellen wiederum eine Rückbildung der Basophilen zu Hauptzellen dar. Einen weiteren Zyklus stellt Kraus jedoch in Frage. Collin, R. untersuchte 1931 die Hypophyse an Fröschen und fand eine Verwandlung der eosinophilen Zellen in basophile in zwei Perioden: In der ersten kurzen Periode, der sog. Hydration, verändert das Hyaloplasma seine Färbungsreaktion, in der zweiten längeren Periode bemächtigt sich die Hydration der acidophilen Körnchen, ihre Zahl wird vermindert und sie werden zu basophilen Granula. 1932 stellt Benda die Tatsache als unangefochten hin, daß die fötalen Zellen des Hauptlappens keine färbbaren Körner enthalten und daß von diesen zuerst die Eosinophilen in der ersten Hälfte der fötalen Entwicklung erscheinen (nach Berblinger bei Föten von 9 cm Länge, also zu Ende des 3. Monats). Basophile erscheinen wie bei Kraus erst Ende der fötalen Entwicklung. Benda erklärt also auch die ungranulierte Form als Ausgangspunkt der Chromophilen. Die Frage läßt er offen, ob die Hauptzellen dauernd fähig sind, sich umzuwandeln und die Granulierten zu ersetzen, oder ob die Granulierten aus sich heraus fähig sind, sich zu vermehren und zu regenerieren. In seinen früheren Untersuchungen kam Benda zu der Vermutung, daß die basophilen Körner den Abschluß der

Reifung darstellen müßten. 1927 gab er dann zu, daß die Lokalisation der beiden Zellarten in bestimmten Gegenden des Vorderlappens und das Vorhandensein reiner basophiler und eosinophiler Adenome gegen seine frühere Hypothese sprechen. An einem Grund für seine frühere Ansicht hält er noch fest, nämlich dem gelegentlichen Befund beider Arten von Körnern in einer und derselben Zelle, was Berblinger — wie oben erwähnt — heftig bestreitet. Biedl glaubt, daß sich die beiden granulierten Zelltypen aus den Hauptzellen differenzieren und weiterhin selbstständige Funktionszyklen durchlaufen. Philipp E. Smith sieht die Chromophilen als Sekretionszellen an und bezeichnet die Hauptzellen als etwaige Speicherzellen. Er nimmt dabei zwei Grundsekrete an, die dann Veränderungen erfahren, um ihre Wirksamkeit zu entfalten. Stendell hält umgekehrt wie Kraus die Basophilen für unreife, die Oxyphilen für reife Granula. Nach v. Gierke liegen die Epithelien im Gegensatz zu sonstigen Drüsen kugelig und lose nebeneinander, sodaß man sie der Lokomotion vom Zentrum zur Peripherie des Acinus und umgekehrt für fähig hält. Pérer Lista M. 1933 sieht, wie oben schon erwähnt, in der granulären Struktur der Epithelien eine sekretorische Differenzierung. Die Drüsenaktivität zeigt sich nach seiner Vermutung in den Zellen, deren Protoplasma bezüglich der Fibrillen weniger differenziert ist. Den Uebergang zwischen typischer fibrillärer epidermischer in die sekretorische Struktur erklärt er für deutlich.

Während der Gravidität bilden sich die Hauptzellen zum Teil unter Vermehrung ihrer Zahl und Größe und Aufnahme von feinen eosinophilen Granula in „Schwangerschaftszellen" um. Ausdehnung und Gewicht der Hirnanhangsdrüse nehmen infolgedessen in der Gravidität zu. Auf diese Größenverhältnisse kommen wir im Laufe der Arbeit noch zurück. Im übrigen brauchen wir auf eine Beschreibung der Verhältnisse in der Schwangerschaft nicht einzugehen, sondern können auf die schöne, umfassende Arbeit von Erdheim-Stumme (1909) verweisen.

Ueber Fettkörnchen in den Eosinophilen berichtet als erster Benda. Er fand die Substanz in osmierten Schnitten. Erd-

heim beschreibt dabei charakteristische Formen, „die mit dem Alter an Größe zunehmen, aber ein gewisses Maß nicht überschreiten.“ Aehnliches fand er auch im Protoplasma der Basophilen. Einige winzige Vacuolen waren in den genannten Zellen mit blaßblau gefärbtem, granulafreiem homogenem Protoplasma. Schließlich wurden die Fettröpfchen auch in osmierten Schnitten bei Hauptzellen festgestellt. Solche Lipoidtropfen beschreibt auch Kraus und stimmt anderen Autoren bei, daß sie mit dem Alter an Größe zunehmen. In den Basophilen sind sie grobtropfiger als in den Eosinophilen. Sie treten im postfetalen Leben zum erstenmal auf. Die Lipoide sind anisotroper und isotroper Art (über den näheren Chemismus s. E. J. Kraus, Handb. v. Henke-Lubarsch, Bd. VIII, S. 818). Jenseits des 40. Lebensjahres fand Kraus diffuse staubförmige Verfettung des Bindegewebs der Hypophyse und erklärt dies als eine wahrscheinliche Alterserscheinung. Der Befund von Lipoiden besonders in den Basophilen bewog Benda in den großen Cyanophilen einen Funktionsabstieg zu erblicken. Ausgebreitete Lipoidablagerungen in den Vorderlappenzellen sah derselbe Autor häufig bei Kachektischen. Er hält sie ebenso wie das Lipoid des interstitiellen Bindegewebes für eine pathologische Erscheinung.

Ablagerungen von Glycogen (Neubert in den Vorderlappenzellen erklärt E. J. Kraus als normal. V. Gierke fand jedoch die Hypophyse stets frei.

Das Kolloid, welches Erdheim als ein Rudiment jener Zeit ansieht, in der das Organ noch einer äußeren Sekretion oblag und das hauptsächlich sich in der Markschicht befindet, wird auch im Hauptlappen der Adenohypophyse beobachtet. Kraus hat mehrere färberische Differenzierungen festgestellt. Löwenstein schreibt: Kolloidproduktion nicht an Chromophile gebunden, da sie bereits im Embryonalleben statthat, wo die eosinophile Körnelung der Zellen noch fehlt. Benda sieht neben dem Vorkommen in der Markschicht und den benachbarten Teilen kleinste Tropfen inmitten von Zellhaufen, vielfach in einem follikelartigen rundlichen Lumen umgeben von kubisch bis niedrig zylindrischen Zellen. Durch regelmäßige Beimengung von granu-

lierten Zellen erweisen sich diese Epithelien zu ihnen gehörig trotz Abweichung in Gestalt und stärker ausgeprägter Zellbegrenzung. Er hat den Eindruck, als ob die Epithelien durch eine feine Membran gegen das Kolloid abgegrenzt sind. Die Follikel werden nach Benda durch gefäßarmes Bindegewebe gegen das Vorderlappengewebe abgetrennt. Die Menge der Kolloidfollikel nimmt mit dem Alter zu. Benda sieht hierin eine Beziehung zu den sklerotischen Vorgängen im Bindegewebe. Auf das Kolloid im Mittellappen kommen wir im folgenden zurück.

E. J. Kraus, Hoenig, Berblinger, Liyon und Peyron fanden sogar kolloide Degeneration des Vorderlappens. Gegen die Ansicht, im Kolloid ein wirksames Sekretionsprodukt zu sehen, spricht E. J. Kraus, er hält es mit Benda für eine Degenerationserscheinung, Neubert für eine nutzlose Neubildung.

Der Hinterlappen, ein Gebilde, das 20 % des Hypophysengewichtes ausmacht, stammt aus dem neuralen Ektoderm. Durch den Stiel hindurch ist dieser Teil die unmittelbare Fortsetzung des Zentral-Nervensystems (Benda). Er besteht in erster Linie aus Neuroglia, nach Kohn A. ependymärer Art. Die gefundenen epidymären Cysten (Thom, Lange, Haberfeld, Priesel) erklärt Benda für Gewebsversprengungen. Die Glia ist primitiver als die des Gehirns und Rückenmarks. Die Zellformen sind einfach, die Fasern geringer differenziert. Die Neurohypophyse bildet ein zusammenhängendes Maschenwerk von protoplasmatischer Substanz, in welche die runden oder ovalen Kerne eingelagert sind (E. J. Kraus). Nach Stumpf nimmt die Menge des Protoplasmas mit dem Alter ab, da die protoplasmatische Substanz mehr und mehr eine Umwandlung in Fasern erfährt. Sie scheinen nach Benda in „einem wäßrigen Substrat zu schwimmen." Präformierte Hohlräume im Sinne von Sekretstraßen kann derselbe Autor nicht wahrnehmen. Die von Benda angeführten Versuche Belmontes an Säugetierhypophysen zeigen, daß ein dichtes Ausläufergeflecht der Gliazellen, „die mit wenigen, aber äußerst fein verzweigten Ausläufern versehen, sich dem Typus der Oligodendrocyten anschließen", fast die ganze

Masse der Neurohypophyse ausmachen. Scheele sah an seinen Versuchen an 54 Hypophysen, daß Gliagewebe und Bindegewebsfasern vielleicht in den Randpartien des Stieles vorkommen und stellt mit Hilfe der Bielschowskyschen Methode ein ziemlich dichtes Nervenfasergeflecht in der Pars neuralis dar. Mit der Weigertschen und den entsprechenden Methoden von Benda, Holzer usw. kann man vereinzelte typische Weigertsche Fibrillen erkennen. Nach van Gieson gefärbt gibt die feinfasrige Zwischensubstanz einen gelblichen Ton zum Unterschied von den mit den Blutgefäßen eindringenden Blättern und Strängen kollagenen Bindegewebs mit Rotfärbung (Benda). „Bei der Ramony-Cajalschen Gold-Sublimatmethode lassen sich erheblich reichlichere feine starre Fasern erkennen, die mit der Weigertschen, der klassischen Glia, identisch sein dürften." (Benda). Die Fasermenge des Centralnervensystems wird in keiner Weise erreicht. Benda spricht von etwas schütteren Faserbündeln, die parallelfaserig durch den Stiel in die Pars neuralis eintreten, sich dort nach Art eines Amputationsneuroms durchflechten und sich fein verzweigen. Sie tragen keine Markscheiden (Tellos Präparate im Bendaschen Institut gefärbt nach Methode Cajal). Eintritt der Fasern in die Marksubstanz (Tello) kann Benda nicht bestätigen. Innerhalb der parallelfasrigen Bündel findet man dunkel gefärbte Fasern. Sie lassen sich „auf längere Strecken in longitudinalem Verlauf verfolgen", oder sind Verzweigungen, „die sich nach zweimaliger, nahezu rechtwinkliger Knickung ebenfalls dem longitudinalen Verlauf der Bündel anschließen." (Benda). Del Rio Hortega will diese von Benda für Ausläufer der Oligodendrocyten gehaltenen Fasern in Beziehung setzen „ mit der isolierenden Einscheidung der Nervenfasern innerhalb und außerhalb des Zentralnervensystems." Den Ausgang der Fasern von kleinen birnen- oder spindelförmigen Zellen erklärt Benda als vielfach festgestellt. Auf Nervenfasern weisen schon Zadek E., Trendelenburg, Gemelli, Barley, Cushing, Graving, Stengel, Karrey, Pines u. a. hin. Ihr Ursprung soll nach einigen dieser Autoren im Ganglion parahypophyseos des Tuber cinereum liegen. Sie ziehen vom Nucleus supraopticus durch den Tuber cinereum

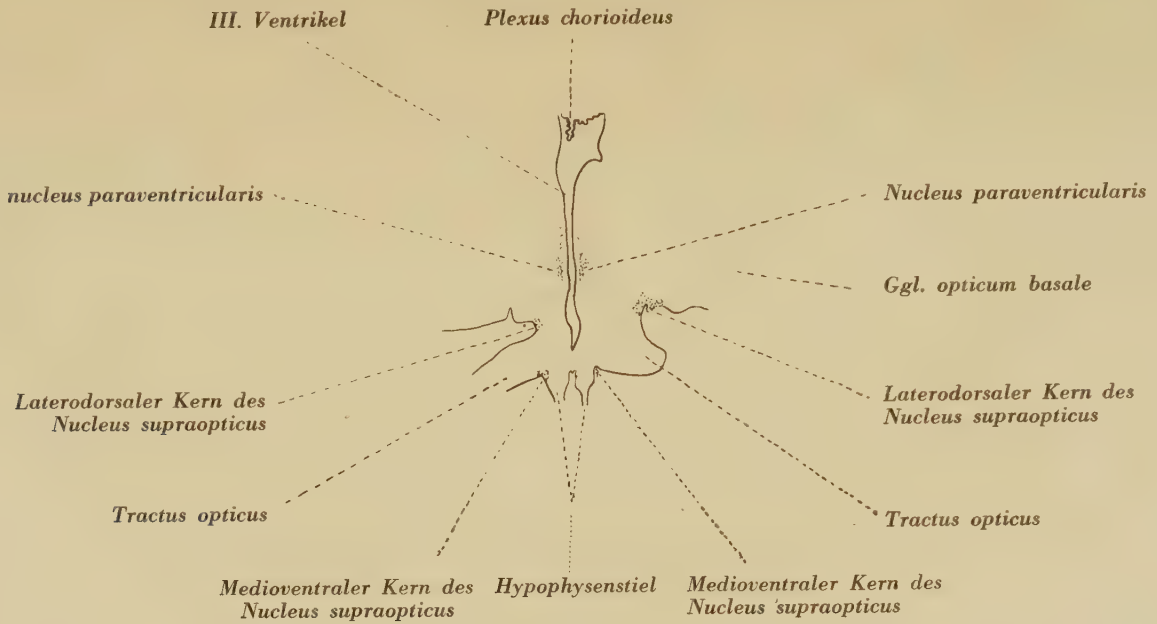

Abbildung 2.

Frontalschnitt durch den Hypothalamus hinter dem Chiasmaopticum (Gagel 1928)

zur Hypophyse. Die Lage dieser Zentren geben wir in Abb. 2 wieder. Nach Hinterlappenverletzung wurde retrograde Degeneration der Fasern festgestellt. Auf diese Verbindung weist auch Berblinger hin, daß der Hinterlappen „mit den nervösen Zentren am Boden des Zwischenhirns ein funktionell zusammengehöriges System bildet". Tilney setzt die Pars neuralis sc. nervosa überhaupt zusammen aus Eminentia saccularis tuberis cinerei, Infundibulum und aus dem Prozessus infundibuli. Nach Grevings Untersuchungen besteht das nervöse Regulationssystem der Hypophyse aus dem Nucleus paraventricularis, Tractus paraventricucularis cinereus, Nucleus supraopticus und dem Tractus supraopticus hypophyseos. Maimann tritt für eine Innervation auch des Mittellappens aus dem Nucleus supraopticus ein. Aus dem Plexus caroticus sollen sympathische Fasern mit den Blutgefäßen sowohl in Vorder- wie Hinterlappen ziehen. Geringe Nervenfasern neben den Gefäßen stellt auch Kraus fest und M. Croll sah in Ransonfärbung bei Kaninchen in der Pars intermedia schwarze Fasern zahlreich zwischen den Zellen verlaufen und bisweilen mit Knöpfchen endigen. Dieselben „marklosen" Fasern sollen sich nach derselben Verfasserin in geringerer Zahl auch in der Pars anterior finden. Maimann tritt nur für eine sympathische Versorgung des Vorderlappens ein. Wie weit der Einfluß auf die innere Sekretion hier gehen soll, ist nach Trendelenburg unbekannt. Elektrische Reizung des Halssympathikus ergibt keine Förderung der Mittellappen- und Hinterlappenfunktion, auch läßt sich der Gehalt an „uteruswirksamer Substanz" im Hinterlappen durch diese Reizung nicht vermindern (Pak, Ch.). Sicher ist, daß beim Frosch sekretorische Fasern vom Mittelhirn durch den Stiel zum Hypophysenmittellappen ziehen. Schürmeyer fand, daß Reiz am Boden des 3. Ventrikels auch zu einer Ausschüttung der melanophorenausbreitenden Substanz des Mittellappens führt, wenn das Rückenmark oberhalb des Abgangs des Halssympathikus durchtrennt worden war. Vagusdurchtrennung soll zu einer Hypertrophie des Vorder-, Mittel- und Hinterlappens führen (Eaves E. C. und Clark G. A. 1926). Geiling erklärt 1937 die Bedeutung von

Nervenfasern im Hinterlappen als eine noch immer offene Frage.

Was den Befund von zelligen Elementen in der Neurohypophyse anbelangt, steht fest, daß Ganglienzellen nicht vorkommen (Kraus E. J.). Sichere Ganglienzellen hat Benda nur einmal in einer choristomatösen Neubildung des Hinterlappens nachweisen können. „Eigentümliche zellähnliche, kolbige oder schlauchartige Gebilde" sah Luschka, der in ihnen auch Kerne zu erkennen glaubte, als „entartete Nervenzellen" an. Nach Benda haben sie oft „verblüffende Aehnlichkeit mit Ganglienzellen, wozu noch das in ihnen vorkommende braune Pigment beiträgt". Dieser Autor erklärt sie für sicher kernlos. Das Versagen aller Färbungen läßt den Kampf um ihre Natur verstehen. Nach Bendas Auffassung sind sie von spindel- und birnförmigen Zelleibern, wohl Kernen der Oligodendroglia, durch Einlagerung von Pigment abzuleiten. Geiling erwähnt diese Gebilde als „Herringsche Körperchen". Er gibt an, daß sie als Vorstufen des Sekretes betrachtet werden, die „von Zellderivaten der Pars intermedia in das Lumen des dritten Ventrikels wandern. Hieraus soll sich das behauptete Vorhandensein von Hinterlappensekret in der Cerebrospinalflüssigkeit erklären." Andere Experimente erklären die Herringschen Körperchen als vielleicht durch die Fixierung entstandene Kunstprodukte. Das Neurogliagewebe ist demnach von einem homogenen färbbaren Material infiltriert, das bei Fixierung „in Form von Häufchen (Herringschen Körpern) ausfällt. Die Vogelschen Pigmentkörper sind meist gut begrenzte feingekörnte Zellen mit gelbbraun pigmentierter Granula. Vogel hält sie für Umwandlungsprodukte der im folgenden zu besprechenden eingewanderten Zellen. Die bei jugendlichen Hypophysen „stellenweise dicht gehäuften Kerne" zwischen den Fasern sind allerdings der Glia zugerechnet (Benda) oder auch vermutungsweise mit dem gefundenen Nervengeflecht in Zusammenhang gebracht und dem Endoneurium oder dem Neurilemm, zugeschrieben worden. Es wäre darnach die Neurohypophyse ein peripheres nervöses Organ. Die Zellform ist länglich und mit ihrer Längsachse dem Faserverlauf entsprechend gelagert,

nur mit Spuren von Protoplasma umgeben oder scheinbar frei. Vereinzeltes Vorkommen von Astrocyten unter ihnen hält Benda für sicher. Die aufgestellte Beziehung zu den Pigmentablagerungen des Hinterlappens (A. Kohn) läßt Stumpf nicht gelten. Benda erklärt die Gebilde auf Grund seiner Hortegapräparate als Oligodendroglia. Nach Geiling ähneln die Neurogliazellen denen des Zentralnervensystems. Manche von ihnen sollen sich zu Zellen mit stark verzweigtem Protoplasma und Granula differenzieren, Bucy nennt sie Pituicyten. Priesel und Löffler erforschten einzelne Zellgruppen des Hinterlappens, welche ihnen wegen ihrer Eigentümlichkeit auffielen. Sie geben eine Aehnlichkeit mit manchen Zellen zu, welche die Rathkeschen Cysten zum Teil auskleiden. Es handelt sich um besonders große Zellen, die manchmal anscheinend einzeln, manchmal in epithelialem Verband an Gefäßen liegen. Sie fallen durch ihr gleichmäßig feinkörniges, mehr oder minder stark oxyphiles Protoplasma auf. Dieses ist nicht so stark eosinophil wie das der Oxyphilen des Vorderlappens. Die Kerne sind klein und chromatinreich, nur selten eingedellt. „Das höhere Alter ist bevorzugt." Hamperl gibt ihnen den Namen Onkocyten und widmet ihnen eine ausführliche Beschreibung. Dieselben Zellen kommen im Hypophysenstiel, im Mittellappen, in dem Auskleidungsepithel der Rathkeschen Cysten und in der Adenohypophyse vor. Nach Hamperls Ausführung finden sie sich sonst noch vor allem in den Speicheldrüsen, Pankreas, Epithelkörpern, Schilddrüse, Tube und in nicht ganz klarem Befunde in Leber, Hoden und Magen. Wechselnde Zahl von basophilen Zellen findet sich in den Gliamaschen. Dieckmann hält sie für physiologische Heterotypien. Sie liegen einzeln oder in Gruppen in Beziehung zum Bindegewebe und den Kapillaren (E. J. Kraus). Im Alter nimmt ihre Zahl zu. Die Hauptansammlung ist in der Nähe des Vorderlappens. In ihrem Innern finden sich häufig Pigmentkörner (E. J. Kraus), was Benda jedoch nicht bestätigt. Eosinophile Zellen werden nur selten im Hinterlappen gefunden (Berblinger). E. J. Kraus läßt die Cyanophilen längs der Kapillaren einwandern. Erdheim findet mit früheren Autoren

bei älteren Leuten ganze Scharen von Basophilen aus dem Vorderlappen in den Hinterlappen eingewachsen. Nach Rasmussen werden Zellen des Zwischenlappens (s. dort), sowohl solche, die die hintere Begrenzung der Hypophysentasche als auch solche, die die von ihr nach hinten auswachsenden Stränge bilden, allmählich basophil mit allen Merkmalen der basophilen Zellen des Vorderlappens. Entsprechende Umwandlung in Acidophile konnte Rasmussen nicht feststellen. Cushing läßt diese Zellen schon im intermediären Teil basophil werden und sich im Hinterlappen in hyaline Körperchen umwandeln. Als Haupteinwanderungspunkte nennt Guizetti 1. die Mitte der Lappengrenze, 2. den kaudalen Punkt des Hinterlappens. Ob nun diese Zellen von einem Mittellappen stammen oder vom Vorderlappen, ist bei der Schilderung der Markschicht zu besprechen. Aschoff behauptet, daß während der Schwangerschaft keine basophilen Zellen einwandern. Erhöhte Einwanderung findet sich bei Cushing bei Hypertension und bei Eklampsie, wie sich auch seine hyalinen Körperchen in solchen Zuständen erhöht in der Pars nervosa finden sollen. Es soll dies ein Zeichen funktioneller Mehrleistung sein und Grundlage für die Hypertension, zumal sich zu dieser Zeit eine sonst nicht vorhandene Substanz im Blute findet, die in ihren Wirkungen genau der des Hinterlappens entsprechen soll, eine Auffassung, welcher Kraus und Berblinger widersprechen. Das im Hinterlappen gefundene Pigment ist ein nahezu typischer Bestandteil der menschlichen Neurohypophyse. „Es fehlt fast stets in dem kindlichen Hirnanhang und auch oft in dem ausgewachsenen“ (Benda). Bei Frauen findet sich weniger Pigment, was vielleicht in der Schwangerschaft begründet liegt. Bei großer Masse kann es mit bloßem Auge als gelbbraune Flecken auf dem Durchschnitt zu erkennen sein. Mikroskopisch finden sich „gelbbraune unregelmäßig große Körner und Schollen, die in spindelförmigen, kolbigen und zackigen Figuren angehäuft liegen.“ Sie imponieren in diesem Falle als Zellformen. Doch können sie auch in kleinen Gruppen und Streifen zwischen den Fasern zerstreut liegen (Benda). Nach Stumpf liegt das Pigment besonders an den Stellen der

Gliamaschen, wo das Bindegewebe stark hervortritt, d. h. an der Grenze gegen den Vorderlappen. E. J. Kraus unterscheidet vier verschiedene Formen des Pigmentgehaltes:

1. nur eisenhaltiges Pigment in der Neurohypophyse,
2. neben Zellen mit eisenhaltigem Pigment Zellen mit ausschließlich eisenfreiem.
3. Pigment gemischt.
4. Eisenhaltiges, eisenfreies und gemischtes Pigment.

Lubarsch fand bei seinen Untersuchungen an 350 Hypophysen stets Pigment mit Eisenreaktion des Blutfarbstoffes (Haemosiderin) besonders auch im Stiel. Nach seiner Annahme ist die Hypophyse ein am Eisenstoffwechsel beteiligtes Organ, wahrscheinlich Blutkörperchen zerstörend. Gegen Lubarschs häufigen Befund von eisenhaltigem Pigment sprechen die Untersuchungen von A. Kohn und Kijono. Nach Oberndorfer steht das Pigment dem Lipofuscin nahe. Benda bestätigt die Eisenreaktion, doch will er den Farbstoff nicht vom Haemosiderin ableiten. Zu dem gewöhnlichen Abnutzungspigment besteht der Unterschied in der gröberen Körnung und Unfärbbarkeit mit Fettfarben. Bei einem Fall von Haemosiderose fand Benda den ganzen Vorderlappen mit Haemosiderin angefüllt, ohne daß der Nervenlappen eine Spur von Haemosiderin enthielt, dagegen große Mengen des eisenfreien Pigmentes (s. auch Frisch, Maresh, E. J. Kraus). Vogel setzt seine Pigmentkörper in Beziehung zu zu den Basophilen. Nach Stumpf und Vogel ist das Pigment ein Abfallsprodukt der basophilen Zellen und die Pigmentierung um so stärker, je mehr Basophile vorhanden sind. Kijono bestreitet ursächlichen Zusammenhang der Basophilen und des Pigmentes. Benda bezeichnet ihn für unbewiesen, da kein konstantes Verhältnis zwischen Menge der Basophilen und des Pigmentes besteht (entgegen Stumpf und Vogel). Als Anhäufungsstelle nennt Benda die hintersten Abschnitte des Lappens und die Gegend des Stielansatzes, also nicht das Ansammlungsgebiet der Basophilen, auch sollen Pigmentkörner nie in den Basophilen und in Pigmenthaufen nie basophile Granula zu

sehen sein. Ablagerungsstätte ist bei Benda die eben erwähnte Oligodendroglia. Die scheinbare Unabhängigkeit des Pigmentes von Zellen ist begründet in der weiten Verzweigung der Zellfortsätze. Den fehlenden Einfluß auf die Pigmentbildung im Hinterlappen durch andere endokrine Drüsen betont Berblinger, wogegen jedoch der Befund von mangelndem Pigment bei Schwangerschaft spricht (Kohn, Stumpf, Vogel, Lubarsch), auch bei manchen Krankheiten wie Kyphoskoliose, allgemeiner Stauung, chronischer Tuberkulose, Carcinom, Bulbärparalyse, allgemeiner Arteriosklerose und Herzfehler (E. J. Kraus). Wieder besondere Vermehrung des Pigmentes bei progressiver Paralyse (Lubarsch), Zusammenhang mit kachektischen Zuständen und brauner Atrophie der Leber und des Myokards leugnen Lubarsch und Kijono. Histologisch weist demnach nichts auf eine sekretorische Funktion des Hinterlappens hin, wenn auch physiologische Versuche einen höheren Gehalt an Intermedin im Hinterlappen als im Vorderlappen feststellen (Zondek und Krohn). Die Blutversorgung ist schlecht. Außer den wenigen Gefäßchen, die von der Markschicht einwandern, nennt Geiling jederseits zwei kleine eigene Hinterlappengefäße aus der Carotis interna, die miteinander kommunizieren.

Der Hypophysenstiel ist aus dem gleichen gliösen Gewebe aufgebaut wie der Hinterlappen. Die Fasern wurden schon im Zusammenhang mit denjenigen des Hinterlappens erwähnt.

Das zwischen Adeno- und Neurohypophyse gelegene Gebiet, nach Peremeschko genannt Markschicht, macht nur wenige Prozent der Hypophyse aus (0,9 %) und besitzt ein wechselvolles Bild. Pietsch unterscheidet 5 Teile:

1. die eigentliche Intermediärzone, beim Tier meist als Pars intermedia, also als eigenes Organ mit besonderer inkretorischer Funktion, erhalten. Man hat hier das sog. Melanophorenhormon, bei anderen das sog. Intermedin isoliert. Beim Menschen und den Anthropoiden ist dieser Teil rudimentär oder überhaupt nicht vorhanden.
2. Cystengebiet: Man findet hier kolloidhaltige Cysten. Nach Kraus entstehen sie durch Abschnürung der entwicklungs-

geschichtlich bedingten, beim Neugeborenen noch vorhandenen Hypophysenhöhle durch einwucherndes Bindegewebe oder durch Sprossung der Wand der Höhle. Das Kolloid läßt er durch Einschmelzung des umgebenden Cylinderepithels und weiterhin der Parenchymsubstanz, also den Vorderlappenepithelien, entstehen. Bei Neugeborenen finden sich an der Hinterwand der Hypophysenhöhle vielleicht auf die Entstehung aus dem Rachendach hinweisende Schleimdrüsen, die ihr Sekret dem Höhleninhalt beimischen. Sie können sich auch zu Cystchen abschnüren und später verschwinden. Das übrige Epithel ist ein- bis mehrschichtig, undifferenziert oder trägt Flimmerbesatz und ist mit chromophilen Vorderlappenzellen besonders basophilen untermischt (v. Gierke).

3. Region der Kernhaufen, nach Rogowitsch, Luschka, Langen, Peremeschko u. a. Es finden sich hier „nackte" Kerne, also nicht von Protoplasma umgeben. Diese Region wird von den Bindegewebsflügeln des Vorderlappens begrenzt, die aus dem paarigen Hilus des „Hypophysenkorbs" (Rogowitsch) hervorgehen. Außerdem ist lymphoides Gewebe in diesem Bezirk sicher festgestellt und zwar häufiger in Form begrenzter Lymphocytenherde, seltener mit ausgeprägten Funktionszentren (Benda).

4. Der sog. Uebergangsteil stellt die eben schon beschriebene Zone der Vermischung von Cysten mit Auskleidung von kubischen und ähnlichen und granulierten Zellen dar.

5. Pars tuberalis: Dieser Teil liegt -- wie schon erwähnt — auf der Vorderseite des Stiels und kann ihn auch ganz einhüllen. In diesem Gebiet, der embryonalen Insertionsstelle des Hypophysenganges, entdeckt man nicht selten Cysten und Kanäle mit Plattenepithel, „sowie mit dem Alter größer werdende Plattenepithelhaufen mit konzentrischer Schichtung" (v. Gierke). Diese Zellen entsprechen dem Stratum spinosum (Erdheim). Sie finden sich außerdem selten im hinteren Teil des Hypophysenstiels, oberer Fläche des Vorder-

lappens an den Stiel grenzend und vereinzelt intermediär zwischen Vorder- und Hinterlappen (Kraus). Sie sind nach Erdheim einer verlangsamten Fortentwicklung fähig. Benda bezweifelt die Herkunft aus den Resten des Hypophysengangs. Er hält sie für Choristome aus der Wand der Hypophysenhöhle, die in die Tuberalisanlage vorwachsen. Dieser von Kraus „vorderer Trichterbalg", von Benda „Tuberopedunkularteil" genannte Fortsatz wurde schon 1860 von Luschka, 1871 von W. Müller, 1913 von Tilney beschrieben. Die größere Anzahl seiner epithelialen Gebilde ist in sehr gefäßreiches, lockeres Bindegewebe eingebettet. Dieses ist zweifellos Fortsetzung der weichen Hirnhäute mit Verlust der Schichtung und des maschigen Baues (Benda).

Um diese Marksubstanz, besonders um das Vorhandensein einer Pars intermedia, um die Zugehörigkeit der Pars tuberalis hat sich ein heißer Kampf entwickelt.

Stendell, Biedl, vor allem Aschoff und sein Schüler Schönig traten sehr für das Bestehen eines Mittellappens ein, der zum Teil ähnliche Verhältnisse bieten soll wie bei manchen Tieren.

Schönig versuchte an Hand von Entwicklungsbildern der Hypophyse „die allmähliche Umwandlung des hintersten Zellbelags der Rathkeschen Tasche zu kolloidgefüllten Bläschen, die Einwanderung der basophilen Zellen dieser Schicht in die Pars nervosa, die Anwesenheit der Erdheimschen Drüsen und der Lymphknötchen in der Grenzschicht als Beweise einer Sonderstellung der letzteren im Sinne einer Pars intermedia zu deuten." Berblinger betont demgegenüber, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den basophilen Zellen des eigentlichen Vorderlappens und denen der sog. Pars intermedia nicht besteht, daß bei offen gebliebenem Rathkeschem Spalt die Einwanderung der basophilen Zellen nicht vom hinteren Epithelsaum, sondern seitlich von den Vorderlappenzellen aus erfolgt, weiterhin, daß die in die Pars nervosa eingewanderten basophilen Zellen histologisch vollkommen denjenigen des eigentlichen Vorder-

lappens gleichen können. Er stützt sich dabei auf Dayton und Erdheim, welcher kurzweg erklärt: „Der Mensch hat keinen Zwischenlappen." Aschoff weist wiederum darauf hin, daß die Pars tuberalis von einem Teil der Forscher als gleicher Herkunft wie der hintere Epithelbelag angesehen, „beim Menschen als deutlicher epithelialer Belag des Hypophysenstiels ausgebildet ist" (s. auch Cameron). Er wirft auf Grund der Tatsache, daß „der Mutterboden für die Pars intermedia und die Pars tuberalis auch beim Menschen angelegt ist, und die Pars tuberalis sich zu einem wohlumschriebenen Gebilde entwickelt", die Frage auf, „ob man nicht die an den hinteren Epithelraum der Rathkeschen Cyste des Menschen zu beobachtenden Entwicklungsvorgänge im Sinne der Abgrenzung eines besonderen Anteils, d. h. einer Pars intermedia zu deuten hat." Besonders weist er darauf hin, daß die Entwicklung dieses Epithelsaums ganz anders verläuft, „als die Entwicklung derjenigen Zellen, welche den eigentlichen Vorderlappen zusammensetzen." Diese Umwandlungen am Epithelbelag der hinteren Wand der Rathkeschen Cyste schildert er näher in seiner Arbeit vom Jahre 1929.

Die undifferenzierten Zellen kleiden zum Teil die hintere Wand der Cysten aus und sind fähig, sich in Flimmerepithelzellen und Schleimzellen, aber auch basophile und eosinophile Zellen umzuwandeln. Roussy und Mosinger lassen zwischen die Zellen sich kubische, zylindrische, prismatische, verzweigte Zellen einschieben, welche nicht selten eisenhaltige Granula besitzen. Kraus, Erdheim, Berblinger sind andererseits der Ansicht, daß das gesamte drüsige Gewebe der Hypophyse, Vorderlappen wie Marksubstanz, die basophilen Wucherungen im Hinterlappen, der drüsige Belag am Hypophysenstiel und die eigentliche Pars tuberalis (das Drüsengewebe an der Basis des Tuber cinereum) einen entwicklungsgeschichtlich und morphologisch einheitlichen Gewebskomplex bilden, dessen Unterteilung in zwei morphologisch und funktionell verschiedene Systeme oder Apparate nicht begründet erscheint. Aschner ist ähnlicher Ansicht. Plaut läßt ebenfalls keine funktionelle Sonderstellung des sog. Zwischenlappens sowohl bei den Anthropoiden als auch

dem Menschen zu. Die Einwanderung von basophilen Zellen, auf die schon Thom, Erdheim und Löwenstein hinweisen, läßt Tölken aus dem erwähnten Zellsaum geschehen. Auch Löwenstein läßt die Basophilen von der Markschicht einwandern. Neben Basophilen können nach Tölken auch indifferente und selten auch eosinophile Zellen einwandern (auch bei Berblinger). Demgegenüber hält Kraus und Berblinger daran fest, daß die Basophilen vom Vorderlappen aus einwandern. Aschoff hat jedoch „eine Einwanderung von Vorderlappenzellen im engeren Sinne in die Pars nervosa ... nie mit Sicherheit feststellen können." Nach Berblinger besitzen die Epithelien der Grenzschicht auch eine besondere Beziehung zur Neuroglia und dadurch ein besonderes Gepräge, da die Vorderlappenzellen nur mit Blutgefäßen in Berührung kommen. Die Einwanderung ist deshalb so leicht, weil eine eigentliche Schranke gegen den Hinterlappen fehlt. Dasselbe ist die Ursache für den leichten Eintritt der Sekrete der Epithelschichten der Pars intermedia in den Hinterlappen (Aschoff). Auf Grund einer Untersuchung an 352 Hypophysen schließt Orlandi sich Aschoffs Ansichten an. Guizetti sieht von der Zeit der Geburt an an der dorsalen Wand der Hypophysenhöhle basophile Zellen und ihr strangförmiges Einwuchern in die Pars neuralis Damit ist wohl die Intermediaanlage erschöpft (Benda). Uebergewicht der Hauptzellenwucherungen zwingt schließlich auch die Dorsalwand der entwicklungsgeschichtlichen Hypophysenhöhle zur Bildung von Hauptlappenepithel. Benda läßt dieser Auffassung den Vorzug vor den Meinungen anderer Autoren, welche die Hauptlappenepithelien durch die Marksubstanz hindurchwandern und -wuchern lassen. Für die Auffassung, daß es sich um eine Einwucherung handelt, spricht das Vorhandensein von basophilen Adenomen an dieser Stelle. Pietsch untersuchte die Pars tuberalis und sieht an den weiten Gefäßen keine Verbindung zu den Zellen. Die Gefäße ziehen nur durch die Pars tuberalis. Sie als Sinusoide (Cameron) anzusprechen ist nicht angebracht. Benda stellt neben diesen Gefäßen auch noch eine reichliche kapilläre Versorgung fest. Nach Cameron, Gui-

zetti, Pietsch kommen typische eosinophile und basophile Zellen in der Basis der Pars tuberalis vor. Die eigentlichen Tuberaliszellen sind kleine Elemente mit pyknotischem Kern und ganz feinen basophilen Granula. Benda sieht jedoch hier nur feines Maschenwerk. Sie gehen aus hellkernigen Zellen, die keine Protoplasmagrenzen besitzen, hervor und sollen identisch sein mit den Hauptzellen des Vorderlappens und den Zellen der Rogowitschen Kernhaufen. Die Kerne der Tuberaliszellen machen eine kolloidale Umwandlung durch. Die Autoren vermuten dabei einen holokrinen Sekretionsvorgang. Derselbe Typus von Zellen soll sich in den sekretentleerten Basophilen des Vorderlappens darstellen. Die kleinen Zellen der Pars tuberalis sollen infolge günstiger Sekretabfuhr der gröberen Granula entbehren. Man schließt daraus, es bestehe zwischen Pars tuberalis und Pars intermedia keine strukturelle und zellige Uebereinstimmung. Müller, Luschka, Cameron, Pietsch sehen die Zellen in verschiedener Menge in longitudinal verlaufenden soliden Strängen angeordnet. In den Kolloid umschließenden Strängen sehen Benda und Guizetti die Zellen häufig in scharfer Abgrenzung „ähnlich Leberzellen". Zusammenfassend halten demnach Berblinger, Benda, Erdheim, E. J. Kraus, Dayton, auch Maresh u. a. gegenüber Aschoff, Tölken, Schönig, Biedl, Orlandi u. a. daran fest, daß ein unterscheidbarer, dem tierischen Mittellappen vergleichbarer besonderer Hypophysenteil beim ausgewachsenen Menschen nicht vorhanden ist. Cameron und Aschoff treten für eine Zusammengehörigkeit der Pars tuberalis und der Pars intermedia ein. Nach ihren Angaben kann die Pars tuberalis bis an den Tuber cinereum reichen und bei Störung der Verbindung Hypophyse-Zwischenhirn kompensatorisch hypertrophieren und das „Hypophysin" in das hinter ihr liegende Gewebe abgeben (ähnliche Beobachtungen Büchner). Der Kampf um die Herkunft der Zellen, welche in die Neurohypophyse einwandern sollen, wurde eben häufig gestreift.

Welchen Weg nehmen nun die Sekrete? Es bestehen zwei Möglichkeiten: 1. Blutweg, 2. Lymphweg. Die meisten Autoren nehmen wohl beide Wege an. Mc. Lean schließt aus seinen Ver-

suchen auf Abfuhr der Sekrete durch das Blut. Benda erklärt es für undenkbar, daß das Inkret durch die Gewebsspalten des Stiels in die Gehirnventrikel gelangen soll. Höppli gibt zu, daß ein Teil direkt in die Blutbahn, ein Teil auf dem Lymphwege in das Gehirn abgegeben wird. Aehnlicher Ansicht ist auch Aschner und E. J. Kraus. Collin läßt nur Vorderlappenprodukte in die Blutbahn abscheiden. Die von ihm genannten Sinusräume sollen stellenweise keinen Rand besitzen, sodaß ein direkter Austausch zwischen dem Blut einerseits und den Hypophysenzellen andererseits stattfinden kann. Der Vorgang soll mit einer Pyknose des Kerns beginnen, der eine Plasmarrhexis folgt, schließlich geht der ganze Zellinhalt ins Blut über. Edinger hat durch Injektion intra- und interzelluläre sowie perivasculäre Räume dargestellt, durch welche das Sekret wandern soll, desgleichen Walter und Wassing, deren Anschauung sich Aschner anschließt. Benda jedoch steht den Injektionsbildern Edingers skeptisch gegenüber und mißt den Spalten geringe Bedeutung für die Sekretabfuhr zu. Nach Hughson umgeben die ganze Hypophyse Räume, welche mit denjenigen der Arachnoidea des Gehirns zusammenhängen. Cameron hält den Weg hierdurch für wohl möglich. Benda sieht in der Abgrenzung des Bindegewebes gegen die Glia des Stiels ähnliche Verhältnisse wie am Zentralnervensystem. Es fehlen jedoch die Lymphscheiden, welche die Blutgefäße beim Eintritt vom Stielbelag in den Nerventeil analog den zentralen Verhältnissen umscheiden sollen. Herring schloß aus seinen Untersuchungen auf Abgabe des Sekrets in die Pars neuralis-Stiel-III. Ventrikel. Trendelenburg hält diesen Weg für wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen. Berblinger sieht in der Pars neuralis überhaupt kein sezernierendes Organ, sondern nur die Bahn für die Sekrete, wobei allerdings deren Differenzierung auf diesem Wege noch als Möglichkeit anerkannt wird. Geiling sieht sezernierende Zellen höchstens in seinen Pituicyten. Hinterlappenextrakte vom Hühnchen und vom Walfisch enthalten nach neueren Untersuchungen vasopressorische, oxytocische und antidiuretische Eigenschaften, wobei besonders betont werden muß,

daß bei diesen Tieren der Hinterlappen so gebaut ist, daß eine mögliche Beimischung von Substanz der Pars intermedia zu den Extrakten ausgeschlossen ist. Die sog. Herringschen Körperchen werden — wie erwähnt — von manchen Forschern als Vorstufe des Sekrets betrachtet. Sie sollen als Zellderivat der Pars intermedia in den III. Ventrikel wandern und so das Vorhandensein von Hinterlappensekret in der Cerebrospinalflüssigkeit erklären. Geiling (1937) bemerkt hierzu, daß es trotz der feinsten Untersuchungen noch nicht gelungen sei, das Hinterlappensekret in der Cerebrospinalflüssigkeit festzustellen. Nach seiner Ansicht wird das Sekret im Hinterlappen selbst gebildet und durch die Blutgefäße ausgeschieden, welche auch Pope und Fielding, Wislocki näher beschrieben. Gegen diese Ansicht spricht wieder der Befund von Motwell und Morinus, die in der Pars tuberalis des Rindes Stoffe vom Charakter des Oxytocins und Vasopressins nachgewiesen haben. Außerdem soll der Tuberalisteil auch antidiuretische Substanz bilden (Berblinger). Es müssen demnach die Sekrete aus den Epithelien des Vorderlappens durch die Markschicht in den Hinterlappen einwandern entgegen der Ansicht Bendas, oder von den sich dichter an die Pars neuralis anlegenden Seitenteilen der Adenohypophyse. In der Neurohypophyse erfolgt dann nach Berblinger die Umwandlung der Stoffe in Vasopressin, Oxytocin und andere. Von hier anschließend Uebergang durch den Stiel in den Liquor cerebrospinalis.

Zusammenfassend lassen wir Aschoff reden: „Ob es richtig ist, daß die in der Neurohypophyse zu findenden hyalinen Körper und Pigmente von den in die Neurohypophyse einwandernden Epithelien der Pars intermedia abstammen“ ist noch nicht festgestellt. Bei Bewahrheitung dieser Annahme würde der Weg der Sekrete durch Neurophypophyse, Stiel und Zwischenhirn auch morphologisch hergestellt sein (Aschoff 1929). Bei dem weiteren Weg der Sekrete läßt Aschoff die Möglichkeit frei, ob nun die Sekrete in den Kammerliquor, von dort zur Gehirnbasis und dann zur Konvexität und Blutbahn gelangen oder ob die Pars tuberalis, soweit sie oberhalb des Diaphragma sellae turcicae den

Stiel umkleidet, ihr Sekret nicht allein an die nervöse Substanz, sondern direkt an den die Pars tuberalis umspülenden Liquor abgibt. An der Basis oder zumindest an der Konvexität würden sich dann die beiden Substanzen, die eine aus dem III. Ventrikel, die andere aus der Cysterna chiasmatis, treffen.

Wie weit man in dem Kolloid der Markschicht ein Sekret sehen darf, wird durch Collin wieder als Frage aufgerührt. Er berichtet 1931, daß aus der Pars intermedia der Katze nicht nur Kolloid, sondern auch die Zellen der Neurohypophyse in den Recessus infundibuli gelangen. Sowohl das Kolloid als auch die Zellen verschwinden rasch durch Dispersion im Liquor cerebrospinalis. Nach seinen Berichten von 1924, 1925, 1928 und 1933 gelangt das Hypophysenkolloid auf dem Wege durch die Gewebsspalten des Hypophysenstiels entlang den Nervenfasern und durch die perivasculären (Virchow-Robinschen) Lymphräume bis zu den Kernen des Tuber cinereum. Hier, d. h. im nucleus supraopticus und im nucleus paraventricularis, wird es gespeichert. Dieser Auffassung tritt auch Cushing (1933) bei. Oedematöses Aussehen des Gewebes um den Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis ebenso wie in der Pars nervosa und dem Hypophysenstiel ist auf Durchwanderung des Hypophysenkolloids zurückzuführen. Auch Singer schreibt: „Beim Menschen und bei den Säugern kann das Kolloid der Hypophyse in das Nervengewebe einwandern." Nach der Ansicht Scharrers stammt das Kolloid des Zwischenhirns nicht alles aus der Hypophyse. Auch haben die Beziehungen des Zwischenhirns zur Regelung der Temperatur, des Schlafs usw. gezeigt, daß zwischen Hypophyse und Zwischenhirn außer nervösen Verbindungen, auch besondere Kreislaufverhältnisse bestehen, welche den Transport von Hypophysenhormonen nach den Kernen des Tuber cinereum ermöglichen (Singer).

Nach diesen Ausführungen kehren wir zu unserem eigenen Fall zurück.

Protokoll der Hypophyse:

Der frontale Durchmesser der vergrößerten Hypophyse beträgt 18 mm, der sagittale 12,5 mm. Der vertikale Durchmesser ist nicht mehr festzustellen, da

Teile des Präparates schon aufgeschnitten sind. Das Gewicht beträgt rund 1,93 g. Auf einem horizontal durch den größten Durchmesser geführten Schnitt sieht man einen hellen scharf abgegrenzten Bezirk von einem frontalen Diameter von 12 mm und einem sagittalen von 10,5 mm. Die Größe entspricht ungefähr einem Haselnußkern. Die Hauptmasse des makroskopisch zu vermutenden normalen Hypophysengewebes ist nach den temporalen Seiten verdrängt.

Ein horizontal herausgeschnittenes Stück wurde in Formol fixiert, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Mikrotomschnitte wurden mit Haematoxilin-Eosin gefärbt. Der Hinterlappen ist auf den Schnitten nicht getroffen.

Histologisch ist an den leicht lädierten Rändern die Kapsel meist nur als feiner Bindegewebssaum zu erkennen. An der nach hinten gerichteten Grenze des Vorderlappens sieht man eine stärkere Bindegewebsschicht. Entlang dem Rande und auch in der Kapsel sind in sehr reichlicher Menge Gefäßquerschnitte getroffen, wie wir sie auf Vergleichsschnitten normaler Hypophysen nicht in dieser Zahl feststellen konnten. Sie nehmen vom Rand gegen das Innere der Hypophyse zu ab, um in der Nähe des Tumors wieder zuzunehmen. Besonders ausgeprägt ist dies in den vorderen Teilen. Die Anordnung des feinen Bindegewebsnetzes und der kleinen Gefäße — soweit sie längs getroffen sind — ist parallel der Kapsel, sowohl in den unmittelbaren Randteilen, wie in der Nähe des Tumors. Größere Gefäße durchbrechen besonders in den temporalen Teilen diese Anordnung. Sie liegen in der Mitte zwischen Adenom und Hypophysenrand.

In dem nach vorn gerichteten Gebiet sind basophile und eosinophile Epithelien in die Fibrillen-Maschen locker eingestreut. Ihre Formen sind sehr vielgestaltig. Einzelne Eosinophile legen sich zu zweien oder dreien aneinander und zeigen dann kantige Formen, häufig die eines stumpfen Keiles oder Zylinders, andere sind wieder oval oder besitzen stark abgerundete Ecken. Die Zellgrenzen sind bald scharf, bald wie ausgerissen. Vielfach liegen vakuolenartige Aussparungen im Protoplasma einige Male derart, daß der Kern inmitten eines Protoplasmarings von nur wenig Speichen gehalten frei zu schweben scheint. Manchmal sieht man nur eine leichte Aufhellung ringförmig um den Kern. Dieser liegt bald im Zentrum des Plasmas bald am Rande. Er zeigt bald dichtes Chromatin, bald weitmaschiges, ist überwiegend rund, doch auch oval bis nierenförmig. Diese beiden Kernarten sind sowohl in großen wie in kleinen eosinophilen Epithelien zu finden. In einigen Epithelien hat man den Eindruck, als ob sie zwei Kerne enthielten, manchmal einen wabigen und daneben einen kompakten. Die Größe der vorne reichlich vorhandenen Basophilen schwankt in großen Grenzen. Wie bei den Eosinophilen sieht man einzelne Zellen nebeneinander gelagert, sodaß infolge der groben Granula die Zellgrenzen kaum zu erkennen sind. Die Form schwankt je nach Lagerung zur Nachbarschaft. Bei einigen cyanophilen Epithelien, die an Größe fast das Doppelte der größten Eosinophilen erreichen können, finden wir scharfe Ecken und Kanten, doch können die Ränder bei einigen auch wabig zerfließen. Vakuolen sind häufig vorhanden, meist größer als bei den Eosinophilen. Der Kern liegt wie bei den Oxyphilen bald randständig, bald im Zentrum, er kann auch am Ende eines langen Zylinders liegen. Seine Größe übertrifft im Durch-

schnitt die der übrigen Zellen, doch ist er trotz seines Volumens nicht selten dunkel gefärbt, kompakt ohne jedoch an Zahl diejenigen mit aufgelockertem Chromatin zu übertreffen. Oft hat man den Eindruck, daß besonders solch ein lichter Kern innerhalb eines Bezirkes aufgelösten durchbrochenen Protoplasmas liegt, dessen Größe derjenigen, der größten Basophilen entspricht. Vereinzelt kann man vielleicht einzelne Granula in dieser Masse erkennen. Wieder andere Zellen sind ebenfalls vom Umfang der größten Basophilen. Sie sind in einigen Fällen epithelartig letzteren nebengeordnet. Ihr Plasma ist fein gekörnt oder filamentär, was jedoch nicht genau zu unterscheiden ist. In ganz wenigen solcher Zellen ist die Hälfte mit cyanophiler Granula gefüllt, die andere von der eben erwähnten Struktur. Die Granula liegen der Basis der Zelle zugekehrt. Wieder andere Zellen zeigen am wenig scharf begrenzten Rand wie in einer Nische homogene Massen ähnlich der in den Vacuolen. Einige wenige Zellen weisen eosinophile und basophile Körnung zugleich auf, doch entspricht die Zellform derjenigen der Basophilen. Bisweilen zeigen die Cyanophilen in den vorderen Teilen solch starke Anhäufung, daß man nur ganz vereinzelt Eosinophile unter ihnen findet. Solche reinen basophilen Haufen füllen häufig eine Stromamasche aus, während die benachbarte dasselbe Bild nur mit Eosinophilen bietet. In dem seitlichen breiteren Drüsenteil herrschen entschieden die Eosinophilen vor, doch ziehen Reihen von Cyanophilen in den schmalen länglichen Maschen ringsum den Tumor . Die Hauptzellen zeigen bald große blasige Kerne von der Art der Basophilen, bald wiederum dunkle runde bis ovale Kerne. Längsovale helle Kerne sind in Verbindung mit dem Bindegewebe zu finden, dessen fein fibrilläre manchmal bis homogene Masse in die sichtbaren Plasmateile der Hauptzellen übergehen Letztere sahen wie zerfetzt aus. Sicher zum Stroma gehörig sind nun die länglichen bisweilen spindeligen Kerne, wie man sie sonst vom Bindegewebe her kennt. Die Zahl der Hauptzellen tritt vor allem in den seitlichen Teilen gegenüber derjenigen der Epithelien stark zurück. An der Tumorgrenze sitzen sowohl Eosinophile wie Cyanophile den hier enger und parallel verlaufenden Bindegewebszügen reihenweise fast wie kubisches einschichtiges Epithel auf, bald sind Basophile nebeneinander, bald Eosinophile, selten Basophile und Eosinophile gemischt. Eosinophile finden sich dagegen oft in einer Reihe mit kubischen Zellen, deren Protoplasma stark aufgelichtet ist. Einzelne dieser Zellen besitzen fast nur den Kern, man kann sie deshalb wohl als Hauptzellen ansprechen. In diesem Gebiet sind einzelne Eosinophile wie plattgedrückt. Die Größe der Zellen ist hier bedeutend geringer als in weiterer Entfernung von der Adenomgrenze. Die eigentliche Grenze gegen den Tumor ist scharf, wie man schon makroskopisch beobachten konnte. Während der einen Seite eines Bindegewebsstranges noch mehrere Basophile oder Eosinophile und Hauptzellen aufsitzen, findet man auf der dem Tumor zugewandten Seite nur ganz selten Chromophile im übrigen nur blasige und dunkle Kerne mit mehr oder weniger Protoplasma. Mit scharfer Grenze schließt die konzentrische Anordnung des Stromas ab, um innerhalb des als Adenom zu bezeichnenden Tumors nur in der Nähe weniger strotzend gefüllter Gefäße angetroffen zu werden. Uebersieht man das ganze Bild in Lupenvergrößerung, so sieht man exzentrisch nach hinten gelegen ein Gebilde gleich einem Polypen sich ausdehnen und um sich greifen. Die Form wird gegeben durch die Anord-

nung des Stromas und der Gefäße. Diesen sitzen in dichter Anordnung Zellen auf. Das übrige Adenom durchsetzen Stromabilder, die gleichsam von diesem Hauptgebiet abgeschnürt aussehen und sich dadurch erklären, daß hier die Gefäße und Bindegewebszüge meist quer getroffen sind. Sie erreichen längst nicht die Dichte wie im oben erwähnten Abschnitt. Dazwischen liegen Kerne zum Teil im wirren Durcheinander von schmalem unregelmäßigem oft netzartig verbundenem homogenem Protoplasma umgeben, dann wieder fischzugartig oder wirbelartig ausstrahlend. Feinen gefäßführenden Stromastreifen sitzen sie bald strauchartig oder wie Kolben tragende Pallisaden auf. Kernformen sind zwei zu unterscheiden: 1. runde bis ovale, helle Kerne mit Chromatinnetz ähnlich den Kernen der Basophilen. 2. Runde bis längliche dunkle Zellen. Zwischen diesen beiden Formen finden sich alle möglichen Uebergänge. Das Protoplasma zieht ohne jede Grenze bald in Form von Bändern bald als ganze Fläche von filamentärem Aussehen zwischen den Kernen hin. Diese liegen also bald frei, bald wieder inmitten einer unregelmäßigen Plasmafläche. Besonders fallen Zellen auf, welche in der Nähe der Gefäße und ihrer Bindegewebsstränge liegen. Die Form des Plasmas gleicht Zylinderzellen und zeigt deutliche Grenzen. Der Kern ist vom Stromafaden abgewandt, bald licht bald chromatinreich. Es entstehen dadurch keulenförmige Gebilde. Diesen hängen wiederum kettenartig neue derartige Zellen an, sodaß die oben beschriebenen verzweigten Plasmaformen mit den Kernen entstehen. Es sind hier wieder viele Varianten bis zu den Kernen mit nur feinem Plasmasaum zu finden. Diese zylindrischen Zellen sind häufig entlang den Gefäßen pallisadenartig angeordnet, auf dem Querschnitt bildet sich um die Gefäße eine rosettenähnliche Anordnung. So füllen das ganze Adenom Rosetten neben Pallisaden neben wildem Netz- und Strauchwerk und ganz unregelmäßigen Feldern aus, welch letztere manchmal ein voller Bindegewebsring mit seinen Gefäßen umgrenzt. Homogene Massen durchbrochen von wenigen Kernen und einigen Vacuolen meist in der Nähe von Gefäßen vervollständigen das Bild. Wie abgesprengt sehen wir an einer Stelle lichteres Gebiet, das sich an zwei kleineren Flecken wiederholt. Hier befinden sich inmitten von homogener Substanz Zellen mit gut färbbarem Protoplasma. Doch fehlt jegliche Granula. Die Zellgrenzen sind deutlich ausgebildet. Die Kerne sind zum Teil bald dunkel gefärbt, bald sieht man auch helle darunter. Dazwischen zeigen sich Kernformen, keil- und komma- und nierenförmig mit dichtem Chromatin. Die rundlichen, ovalen und polygonalen Zellen lagern sich nicht wie die oben erwähnten zylindrischen pallisadenartig aneinander, sondern zu unregelmäßigen Haufen. Doch geben sie auch wieder das Bild von Rosetten und Pallisaden, so daß man direkte Uebergänge zu den zylindrischen Hauptzellen sehen kann. Vereinzelte Zellen scheinen in der homogenen Masse zu schwimmen. Ihre Form ist dann oval bis rund. Die Kerne sind meist dunkel, bald rund, bald bizarr geformt. Hellere Kerne sind von einem schmalen Saum normalen Hauptzellenprotoplasmas umgeben, bald scheinen sie nur allein zu schwimmen, bisweilen ist auch das Chromatin ohne Kerngrenze. Neben diesen Zellen fällt noch das Vorhandensein von roten Blutkörperchen innerhalb der Substanz und zwischen den Zellen auf. Sie finden sich in besonders starker Anhäufung in der Nähe von prall gefüllten Blutgefäßen. Die beiden anderen Herde solcher stärker färbbaren Zellen liegen hievon weit entfernt, also unabhängig von diesem Gebiet.

Zurückblickend kann man sagen, daß wir es hier mit einem in letzter Zeit verhältnismäßig rasch wachsendem Adenom zu tun haben. Die Begründung liegt in der Anordnung des Stromas und seiner Gefäße im funktionierenden Vorderlappenparenchym. Daß der Druck seitlich schwächer war, geht neben dem hier in größerem Maße erhaltenen Gewebe auch aus der Richtung einzelner größerer Gefäße senkrecht zur allgemeinen Stromarichtung hervor. Besonders deutlich zeigt sich die beschleunigte Ausdehnung in der nächsten Umgebung des Tumors, welche ja zuerst dem Drucke ausgesetzt ist, besonders an der reihenweisen Anordnung der Epithelien und einiger plattgedrückter Formen.

Für gewöhnlich wachsen die Tumoren außerordentlich langsam; denn größere Tumoren sind sehr selten und dies dann meist Tumoren aus eosinophilen Zellen. Doch auch selbst bei diesen spricht vieles dafür, daß die Tumoren vielleicht jahrzehntelang bestehen können, ohne infolge ihrer Kleinheit klinische Symptome hervorzurufen (Löwenstein).

Der Tumor selbst ist als Hauptzellenadenom anzusehen. Solche Tumoren sind die häufigsten neben eosinophilen und basophilen Adenomen, welch letztere ungefähr gleich oft vorkommen (Berblinger). Pnestrow fand unter 50 Fällen von Hypophysenveränderungen 31 Adenome, wovon die Hälfte einen inkretorischen Einfluß ausübte, während die andere Hälfte wohl Hauptzellenadenome darstellte, da sich nur inkretorische Ausfallserscheinungen in zwei Fällen und 14mal überhaupt keine Einflüsse zeigten. Bei Berblingers 25 Adenomen blieben 18 symptomlos, 4mal zeigte sich Hypophysenfunktionsausfall und nur 3mal Zeichen eines eosinophilen Tumors. Bei Costellos Fällen bestanden 53 % der Adenome aus Chromophoben, 7,5 % aus eosinophilen, 27 % aus basophilen Zellen, in 12,4 % waren die Tumorzellen gemischt. Unter den 39 Fällen von Close bestanden bis auf 2 alle aus Hauptzellen. Leary und Zimmermann finden bei ihren 10 Adenomen 6mal Chromophobe, 2mal Basophile, einmal ein Eosinophiles und zweimal Mischformen aus eosinophilen und basophilen Zellen.

Die scharfe Begrenzung des Tumors ist nach Erdheim-

Stumme meist nicht vorhanden. Wo sich eine bindegewebige Hülle zeigt, ist sie gebildet durch Reduktion der Umgebung infolge Verdrängung. Dies kann schon bei sehr kleinen Knötchen ausgeprägt sein (Löwenstein, Erdheim-Stumme). Die Peripherie des Tumors braucht sich dabei nicht gleichmäßig ausgebildet zeigen. Es besteht hier Abhängigkeit von der Wachstumsintensität, Tonus der Umgebung, Nähe der straffen Hypophysenkapsel und ähnlichen Umständen. Sodann kann die Hypophysenkapsel durch den wuchernden Tumor vorgewölbt und äußerst verdünnt werden, sodaß auch in der Nachbarschaft Drüsengewebshernien entstehen und so für das Tumorwachstum freie Bahn geschaffen ist. So scharf, wie in unserem Fall und wie es in anderen Fällen makroskopisch aussieht, ist die Grenze gegen gesundes Gewebe also nicht immer.

Die Balken des Tumors sind stets entweder gleichmäßig an der ganzen Peripherie oder an einzelnen umschriebenen Stellen mit den Balken der Umgebung in offener Verbindung. In ein und demselben Balken können hier Tumorzellen an die unveränderten Zellen der Umgebung stoßen oder es kann ein Nachbaralveolus aus beiderlei Zellen aufgebaut sein, Bilder, die zum Trugschluß der Epithelinfektion führen können (Löwenstein). Diese unscharfe Abtrennung kommt vielleicht zustande, indem nur die tumorwärts gelegenen Zellen wachsen und das gesunde Gebiet weggeschoben wird oder indem durch irgendeine Dehiszenz des aufs höchste gedehnten Stromas eine Verbindung mit der Nachbaralveole zustande kommt (Erdheim-Stumme). Löwenstein glaubt, daß die Untermischung mit anderen Zellen an der Grenze so vor sich geht, daß die benachbarten Alveolen in die Länge gezogen werden, zerreißen und dann das Tumorgewebe in sie eindringt, ohne daß jedoch die Alveolenzellen selbst zu Tumorzellen werden, sondern vielmehr zugrunde gehen.

Solcher Aufbau aus Alveolen und Balken, wie er sich in unserem Adenom fand, soll Gutartigkeit bekunden, während Mangel einer höheren Ordnung in der Zusammenlagerung der Drüsenzellen, wie er sich auch zwischen den Balken des Präparates zeigte, den Schluß auf Malignität erlauben soll. Nach Löwen-

stein werden diese Alveolen gebildet durch das Bindegewebsgerüst, indem diesem ein hohes vielschichtiges Zylinderepithel aufsitzt, das am meisten dem Typus der embryonalen und Hauptzellen gleicht und dem entsprechend Kolloid abscheiden soll. Außerdem wird der Alveolus mit den Zellen dicht angefüllt. Derartige Zylinderzellen konnte man, wie beschrieben, in unserem Präparat beobachten, Kolloid war nur an einigen Stellen zu finden. Lisco sah in einem „foetalen" Adenom fibrilläre Rosetten und konzentrisch geschichtete Körper. Diese sollen durch Eiweißfällung in der Mitte der fibrillären Rosetten entstehen. In der Weiterentwicklung sollen die Zellen sich nicht mehr senkrecht, sondern in spitzem Winkel an die Bindegewebszüge anlegen. So sollen sich lange spindelige Zellen bilden und zu Verwechslungen mit Spindelzellsarkom führen (Löwenstein). Berblinger dagegen behauptet, daß ein Adenom, welches aus fötalen Zellen besteht, ganz geringe Größe erreicht. Kux beschreibt wiederum ein fötales Adenom bei einem 32-jährigen Mann, welches zum größeren Teil die Fossahypophyseos überragte, den Boden des III. Ventrikels vorstülpte, die Corpora mamillaria komprimierte und die Pedunculi auseinanderdrängte. Jedoch zeigte der Tumor kein infiltrierendes Wachstum. Die Zellen waren klein, mit schlecht darstellbarem ungekörntem Protoplasma, unscharf begrenzt. Um die Gefäße zeigten sie kranzförmige Anordnung und waren sonst im Epithelverband zueinander parallel gerichtet. Zondek glaubt, daß ein Adenom des Hypophysenvorderlappens mit der Zeit entarten und schließlich den Eindruck eines Sarkoms machen kann. Tatsächlich wurden früher nicht selten Lymphosarkome, Spindelzellsarkome, Angiosarkome oder Peritheliome (Schoenborn) angeführt, die also nach Löwenstein zu den Hypophysenadenomen zu rechnen sind, doch läßt der Autor auch das Wachstum von Bindegewebe in Verbindung mit dem Epithel als Ursache gelten. Tritt die so entstehende Septenbildung zurück oder besteht die Wucherung des Bindegewebes nur im Aussenden einiger Sprossen in das vermehrte Epithel, so bekommt man das Bild eines Tumors aus kleinen kubischen bis spindeligen Zellen,

die ganz unregelmäßig in ungeheuren Mengen nebeneinander liegen und nur um die Bindegewebssprossen und Gefäße einige Ordnung zeigen. So hielt Strümpell z. B. 1897 noch diese Geschwulst für ein Sarkom in der Meinung, die Hauptzellen seien bindegewebiger Herkunft. Erfolgt das Wachstum der kleineren Adenome durch Vermehrung der Zellen von innen heraus und Einwachsen von neuen Bindegewebssepten in die Alveolen, so erfolgt der Uebergang zum sog. malignen Typus Löwensteins nach Erdheim-Stumme in Formen, bei denen die Bildung von Balken beibehalten, aber durch reichliche Kommunikationen ein abweichendes Bild entstanden ist. Sind die Balken schmal, so entsteht zartbalkig-netzförmiger Aufbau, sind sie breit, so resultieren Strukturen, die dem malignen Typus nahekommen, da dann nicht „epitheliale Alveolen in Stroma, sondern Stromazüge in epitheliale Massen" eingelassen erscheinen. In einem Fall z. B. sahen Erdheim-Stumme die kontinuierliche Zellmasse von verschieden getroffenen Kapillaren durchzogen, auf denen die unmittelbar anstoßenden Tumorzellen senkrecht aufruhten. Auf dem Querschnitt ist das Gefäß dann radiär von einem Zellkranz umgeben, in dem die Kerne vom Bindegewebe abgewendet sind (s. auch Fall Kux). Aehnliches sahen wir auch in einem anderen Hauptzellenadom des hiesigen Pathologischen Instituts: in einer großen Zellmasse waren nur verhältnismäßig wenige Stromazüge zu sehen, sodaß im Vergleich zu dem oben beschriebenen Präparat und einem zweiten ähnlichen alveolären Adenom die Kontunität der Zellmasse geradezu in die Augen sprang.

So sind verschiedene Bilder möglich: ohne Rücksicht auf die Zellangehörigkeit können Herde mehr oder weniger alveolär oder balkig oder nach dem Typus des malignen Adenoms oder schließlich in der Peripherie alveolär, im Zentrum regellos aufgebaut erscheinen (Fall von Hippel).

Neben der Ansicht, daß sich die Malignität aus alveolärem Bau entwickelt, vertreten Löwenstein, Erdheim-Stumme die Meinungen, daß die Tumoren von vornherein malignen Bau besitzen können. Auch in unserem Falle war un-

regelmäßige Anordnung der Zellen mehr im Zentrum des Adenoms gelegen, doch stets wieder umfaßt von balkenartigen also regelmäßigen Zellstreifen. Malign bezeichnet Löwenstein diese Form deshalb, weil sie offenbar schneller wächst und die normalen Grenzen rascher als der alveoläre Tumor, also die benigne Form, überschreitet. Erdheim-Stumme bestreiten jedoch die Möglichkeit, aus dem histologischen Bild eines Hypophysentumors auf den klinischen Charakter schließen zu können. Die Bilder des malignen und benignen Typus bedeuten die beiden entgegengesetzten Extreme der Adenomstrukturen, doch können Löwenstein und Benda sich nicht überzeugen, daß diese Formen prinzipiell verschieden sind und klinisch differenten Charakter bedingen. Aus ihrem Material von vielen kleinen Adenomen mit sog. malignen Bau lehnen sie den Beweis für Bösartigkeit dieser Wachstumsform ab. Müller will den Begriff „maligner Hypophysentumor" lediglich auf die Fälle beschränken, die wirklich infiltrierend wie bei einem Fall von Ricci und nicht durch Druck auf die Nachbarschaft einwirken. Hierher sind auch die Fälle zu rechnen, bei welchen Metastasen zu finden waren. Sie sind sehr selten. Wir konnten in der Literatur solche nur 5mal auffinden. So beschreibt Cagnetto kleine Metastasen längs des Rückenmarks unter der Pia bis zur Cauda equina, Budde Metastasen in den Gehirnhäuten und im Verlauf des Sinus cavernosus, außerdem zahlreiche Metastasen im Auge und in den Pleuren bei einem Hypophysengewächs. Bei Erdheim waren die Metastasen nur auf das Nervensystem beschränkt. Fahr fand Metastasen in den Halslymphknoten, in der rechten Tonsille und eine kleinere Geschwulstmasse längs der Halsgefäße bis zur Hirnbasis. Titu Vasiliu beschreibt Lokalisation an der Vorderseite des Sternums und der 7. Rippe, weiterhin an der Tabula interna der Schädelkonvexität und im Schädelknochen des Occiput. Merkwürdigerweise fand sich lediglich eine Hyperplasie der Hypophyse ohne ausgesprochen atypischen Charakter.

Die Verschiedenheit der Kernbilder, welche Heiberg in einer Abhandlung erwähnt, war in unserem Präparate auch in zwei Haupttypen vertreten. Bei E. J. Kraus finden sich bei

adenomatöser Hyperplasie Schwankungen mit vierfacher Vergrößerung des Volumens. Diese zwei Größenklassen sollen sich nach Heiberg während des „rhythmischen Wachstums der Zellen" bemerkbar machen. Doch nimmt er sicher Abstammung von zwei verschiedenen Größentypen als normalen Ausgangspunkt an. Diese Größenunterschiede der Zellen sieht man jedoch auch für gewöhnlich, wie wir es in der Beschreibung des normalen Hypophysengewebes zeigen konnten. Diese besonders großen Zellkerne sollen nach Heiberg bei Chromophilen vorhanden sein und eine Eigenschaft verschieden von der gewöhnlicher Hauptzellen sein. Wir betonen aber, daß wir Zellgrößen bei Chromophoben fanden, die uns ebenso wegen ihrer Ausdehnung auffielen, wie diejenigen z. B. der großen Basophilen innerhalb des normalen Gewebes. Aehnlichkeit der Zellkerngröße bei Adenomen und Schwangerschaftshyperplasien bezeichnet Heiberg als zufälliges Zusammentreffen. Die Maße sind bei ihm in einer Tabelle angegeben. – In welche Gruppe die von uns erwähnten Zellinseln einzureihen sind, ist unklar. Der starke Unterschied der im Haematoxilin-Eosinpräparat etwas rötlicher gefärbten Zellen zu den umliegenden Hauptzellen liegt auf der Hand. Die Kerne zeigen die mannigfachsten Formen. Lagerung der Zellen in Rosettenform, Pallisadenform und der oft zusammenhängende Uebergang zu den ähnlich gelagerten zylindrischen Hauptzellen lassen hier einen Herd vermuten mit besonders raschem Wachstum. Man könnte diese Zellen am ehesten den von Kraus beschriebenen „Uebergangszellen" zurechnen. Dieses Bild jedoch als anaplastisch entstanden zu denken, wird stark in Frage gestellt durch das Bild, welches ein malignes Adenom des hiesigen Instituts zeigte. Dort ist alveoläre Anordnung nicht zu erkennen. Es zeigt sich nur eine wirre Masse von Kernen, wie sie der unregelmäßigen oft fischzugförmigen Kernanordnung unseres Präparates entspricht. Dieser Befund, der an eine gewisse Malignität denken lassen muß, wenn man den einigermaßen geordneten Aufbau anderer Hauptzellenadenome ansieht, weist nichts von den gleichen Zellformen wie oben erwähnt auf, sondern nur eine Menge verschiedenartig geformter Kerne in einem Syncytium. In einem weiteren Adenom

zeigt sich aber das ganze Bild aufgebaut nur aus den erwähnten scharf begrenzten Zellen ohne jegliche Ordnung. Es handelt sich hierbei um einen sicher malignen Typ.

An eine besondere sekretorische Funktion dieser eigenartigen Zellen ließe sich bei der starken Unterbrechung des isolierten Gebietes von homogenen Massen denken, doch ließe sich ebenso die Ansicht einer Erweichung rechtfertigen. So hat man den Eindruck, als verlöre sich die starke Färbbarkeit des Protoplasmas innerhalb der homogenen Masse und verschwinde mitsamt der Kernmembran, sodaß nur noch ein Kernschatten übrigbleibt. Die roten Blutkörperchen sind wohl aus den prall gefüllten Blutgefäßen ausgewandert.

Zusammenfassend können wir sagen, daß es sich bei unserem Adenom um eine Neubildung von Hauptzellen handelt, differenzierten (Berblinger) Charakters mit einigen Herden anscheinend entdifferenzierter Zellen. Der scharf umgrenzte Tumor hat zu einer Vergrößerung der Hypophyse geführt, ohne jedoch durch sein verdrängendes Wachstum, das in letzter Zeit eine Beschleunigung erfuhr, irgendwelche Ausfallserscheinungen hervorgerufen zu haben, die seine klinische Diagnose möglich gemacht hätten.

Das oben erwähnte sicher maligne Adenom kann ein anaplastisches chromophiles Adenom malignen Charakters darstellen. Nach Erdheim-Stumme können auch in chromophilen Adenomen die Anordnungen der Zellen bald alveolär, bald balkig, bald nach dem Typus des malignen Adenoms gelagert sein. So stellte Benda in einem von Strümpell für ein Sarkom gehaltenen Adenom chromophile (acidophile) Körnelung fest. Es würde demnach alles vorher Gesagte auch für diese Adenome gelten. So sind in der Sammlung Costello-Rusell sowohl chromophile wie chromophobe Zellen bald solid, bald tubulär oder auch etwas papillär angeordnet. Doch kommen auch Mischformen vor und unklare Bilder, die sich in keine der drei Zellarten einreihen lassen (Berblinger 1936). So geben Erdheim-Stumme ein 1½ mm großes Adenömchen aus eosinophilenähnlichen Elementen an, dann wieder einzelnes und multiples Auftreten der Adenome bei einem Aufbau aus typischen eosinophilen Zellen

mit kleineren und dunkleren Zellen als normal, dabei mäßigen Mengen von Hauptzellen, spärliche lichte Kerne von Schwangerschaftszellen und vereinzelte Basophile ohne nachweisbare Beziehungen zu einer Gravidität. In einem anderen Fall: kleine Zellen, Kern rund, dunkel, klein, Plasmaleib bald scharf begrenzt, bald zerfasert. Erdheim-Stumme sehen in ihnen eine besondere Art von Eosinophilen. Am Rand verlieren sich die Zellen in normalem Bau der Eosinophilen. Die Gebilde waren in Haematoxilin-Eosinfärbung rot, in Malloryfärbung zeigte sich das Plasma bald sattrot, bald blaßblau. In zwei weiteren Fällen derselben Verfasser zeigten sich große plasmareiche Zellen mit teils größeren bläschenförmigen, teils kleineren dunkleren Kernen. Das Plasma war in Haematoxilin-Eosinfärbung hellbräunlich, zeigte dichte staubkörnige Granulierung und scharfe Begrenzung in Form einer roten Linie. In Heidenhain-Färbung waren die Zellen granulafrei. In der Peripherie lagen normale Chromophile, meist Basophile, vereinzelt auch Eosinophile. Mitosen waren nicht nachweisbar. Ein anderes Präparat wies die Alveolen gefüllt von Zellen mit dunkelbrauner Farbe auf. Zellgrenzen waren teils vorhanden, teils ohne Spur, der Kern mittelgroß meist rundlich. Der Tumor war fettfrei, am Rand neben fettfreien Zellen fetthaltige, nach Größe und Form und Verhalten des Fettes wohl alte Hypophysenzellen, eine Erscheinung, die bei fast allen Hypophysenadenomen mangels einer scharfen Begrenzung wiederkehrt. Auf den basophilen Charakter wies die Lokalisation im Bereich der Basophilen also vorne in der Adenohypophyse hin. Im allgemeinen ist die Form der basophilen Adenome der Kugelgestalt angenähert, doch zeigen sie bei der Lokalisation an der Stelle der Einwanderung in den Hinterlappen infiltrierendes Wachstum. Bösartig können sie jedoch erst genannt werden, wenn sie ihren infiltrativen Charakter, den sie physiologischerweise innerhalb der Neurohypophyse zeigen und der mehr einer Hyperplasie zuzurechnen ist, auf die Nachbarschaft übertragen (E. J. Kraus).

Die Größe der basophilen Adenome erreicht fast nie diejenige der eosinophilen (Berblinger).

Eine Weiterentwicklung der chromophilen Adenome führt durch

Verlust der Granula zu Bildern ähnlich den malignen Hauptzellenadenomen, doch will E. J. Kraus die Zellen nicht ohne weiteres den Hauptzellen gleichstellen. Neben diesen Chromophoben finden sich meist noch einzelne Chromophile, wie auch aus den Schilderungen von Erdheim-Stumme hervorgeht. Den Ausdruck Hypophysenkrebs will Berblinger vermieden haben, da sich Metastasen ja nur äußerst selten finden. Es kommt vor: hyaline Entartung des Interstitiums, selten Verkalkung, entweder in Form konzentrisch geschichteter, kugeliger Konkremente. So beschreibt L. Pick ein malignes basophiles „bis zur Versteinerung" verkalktes Adenom und Konjetzny ein steinhartes an der Oberfläche grob granuliertes, aus der Sella hervorragendes, von ihm „Struma calculosa" bezeichnetes Hypophysenadenom. B. Fischer unregelmäßige zwischen den Tumormassen gelegene Kalkkörner in einem medullären Hypophysenadenom. Lisco sieht innerhalb von rosettenartiger Anordnung der Zellen Konkremente entstehen, welche er als Eiweißfällungen bezeichnet.

Was die Lokalisation der Adenome anbelangt, so findet man sie meist an den Stellen, wo auch die Zellen, aus welchen sie aufgebaut sind, am stärksten vertreten sind (Erdheim-Stumme). So die eosinophilen Adenome seitlich von der Medianebene nahe dem Hinterlappen (Erdheim-Stumme), nach Kraus mehr zentral. Erdheim-Stumme fanden einige mehr vorne und in der Kapsel, sodaß also nur annäherungsweise eine Regel aufzustellen ist. Die basophilen Adenome finden sich häufig vorne oder, wie Kraus angibt, an denselben Stellen wie die eosinophilen, besonders nahe dem Hinterlappen und im Hinterlappen selbst. Dies ist jedoch nur bei kleinen Adenömchen festzustellen, wie sie Löwenstein fand etwa von einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,7 - 1,5 mm. Bei stärkerem Wachstum liegen die Adenome dann mehr zentral, wie sich dies auch bei dem von uns beschriebenen Adenom zeigt, gibt doch das Parenchym mehr nach als die Kapsel der Hypophyse. Die mittleren und basalen Hypophysenteile sind für Adenome bevorzugt (E. J. Kraus).

Der Unterschied zwischen Adenomen und Hyperplasien verschiedener chromophiler und chromophober Zellen ist oft schwer

feststellbar (Titu Vasiliu). Erdheim schlägt für solche schwer zu unterscheidenden Formen „adenomatöse Hyperplasie" vor. So sind auch in der Aetiologie die Uebergänge von Hyperplasie zu Adenom häufig unscharf.

Bei der physiologischen Schwangerschaftshypertrophie, welche auch bei Chorionepitheliomen des Hodens beim Manne beobachtet wurde (Fels und Mathias), ist nach Erdheim-Stumme die Möglichkeit einer mangelnden Involution post partum gegeben oder zumindest eine Verzögerung des Vorgangs und als deren Folge Auftreten eines Schwangerschaftszellenadenoms. Es soll diese Involutionsverzögerung bei Hyperplasie vorhanden sein, während bei Hypertrophie die Rückbildung rasch erfolgt. So beobachteten die Autoren im zweiten Graviditätsmonat bei einer Frau ein Adenom, das sie auf einen Restzustand einer früheren Gravidität bezogen, da ja der Höhepunkt der Schwangerschaftshypertrophie Ende der Gravidität zu liegen kommt, also hier auch der Höhepunkt der Umwandlung der Hauptzellen in Schwangerschaftszellen erreicht sein muß, nach Löwensteins These der bevorzugte Zeitpunkt für Adenomentwicklung, wenn der Autor dabei auch nicht diesen Satz auf die Umbildung in Graviditätszellen, sondern in Eosinophile bezieht. In den sechs Fällen von Schwangerschaftsadenomen bei Erdheim und Stumme war eine Beziehung zur Gravidität immer vorhanden. Die eigentlichen Tumorzellen besaßen ein besonders reichliches Plasma im Vergleich zu den Schwangerschaftszellen außerhalb des Adenoms. Nur einmal lagen die Zellen etwas dichter und waren kleiner. Die schmale längliche Gestalt, die an und für sich bei den Schwangerschaftszellen angedeutet ist,, war in den Adenomen stärker betont. Der Kern zeigte sich entsprechend der hohen Entwicklung des Protoplasmas durchweg mindestens ebenso groß und licht, manchmal sogar noch größer als in den Zellen des restlichen Organs. Selten war er dunkler. Im übrigen stimmen die Zellen durchaus mit den gewöhnlichen Schwangerschaftszellen überein. Ihr Fettgehalt ist entsprechend dem jedenfalls besonders raschen Wachstum noch geringer als im übrigen Parenchym. Bei den vorliegenden Fällen waren die Zellen so gut wie fettfrei. Chromophile sind spärlich

untermengt, besonders in den Randteilen entsprechend der zentralen Lage der Hauptzellen in den chromophilen Zellbalken. Daraus erklärt sich auch ein höherer Fettgehalt der Randpartien. Das Stroma ist fast nur auf die Kapillaren beschränkt und tritt scheinbar ganz passiv zurück. Was den Aufbau der Zellen anbelangt, so waren plasmareiche, langspindelige Elemente in ihrer Zugehörigkeit zum Epithel nur dank ihrer Granulierung abgrenzbar gegen den Ursprung aus dem Stroma. Für die granulafreien Zellformen war bindegewebiger Ursprung mit Sicherheit nicht ablehnbar. In einem anderen Fall besaßen die Zellen einen großen lichten Kern, waren in multiplen Knoten angeordnet, das Plasma mäßig reichlich, satt gefärbt, unscharf begrenzt, den Schwangerschaftszellen sehr ähnlich, doch gaben sich die Zellen als Hauptzellen zu erkennen dadurch, daß sie gegen die Peripherie zu allmählich in typische Hauptzellen übergingen. Erdheim-Stumme vermuten ein von der Involution verschontes aus früherer Gravidität stammendes Adenom. Wollte man jedoch an diesem Punkte eine Aetiologie für die Hauptzellenadenome sehen, so wird dies widerlegt durch die Tatsache, daß Frauen, welche geboren haben, nicht durch besondere Häufigkeit eines Adenombefundes sich auszeichnen, wenn auch in unserem Fall die Frau 8mal geboren hatte und Kreutzfeld nach B. Fischers Ansicht mit Recht eine hochgradige Hypophysis-Hyperplasie auf 12 durchgemachte Schwangerschaften einer Patientin bezieht. Bei Erdheim-Stummes Fällen zeigte sich das Vorkommen der Schwangerschaftszelladenome ohne Unterschied bei Erst- und Mehrgebärenden. Die meist ovalär, selten rein kreisrunden Adenome waren in der Peripherie der Seitenteile lokalisiert, mit Vorliebe dem Winkel zwischen Vorder- und Hinterlappen genähert. Löwenstein hat diese Lokalisation für alle Adenome als gültig angenommen und als Stütze seiner Auffassung verwendet, daß alle Adenome aus Hauptzellen entstünden und sich erst später die Granula einfinden würde. Der Protoplasmaleib wachse, die Entwicklung gehe sowohl in sarkomähnlichen wie in alveolären Adenomen gleichartig weiter und besonders aus den ursprünglich spindelzelligen Tumoren entwickelten sich die großen Hypo-

physenadenome. Die Schwangerschaftsadenome kommen jedoch auch knapp an den Bindegewebszentren oder hinten in der Medianebene vor, wie auch die verschiedentliche Lage chromophober und chromophiler Adenome oben schon erwähnt wurde.

Die histologische Stellung der Schwangerschaftsknoten besonders wegen des oft schärfer als gewöhnlich ausgeprägten Randes bleibt offen.

Da wir bei diesen Adenomen das wachstumsauslösende Moment kennen, so würde es sich tatsächlich um eine Geschwulst handeln, die sich im Sinne Löwensteins aus Hauptzellen gebildet hat durch erworbene Veränderung der Reaktionsfähigkeit (Ribbert) auf den Reiz der Schwangerschaft hin. Die Schwierigkeit, hier echte Tumoren zu sehen, liegt darin, daß über Rückbildung der Schwangerschaftsknoten nach dem Partus passendes Material, auch in der umfassenden Arbeit Erdheim-Stummes, fehlt. Außer etwaiger Vermutung, wie oben geschildert, konnten sie ein Ausbleiben der Involution in einem solchen Knoten nach 3 Wochen post partum feststellen, während das übrige Parenchym schon in deutlicher Rückbildung begriffen war. Rößler wies in der Adenophypophyse bis zu 2 Jahren post partum noch Spuren der letzten Gravidität nach (s. auch Kreutzfeld).

Die Tatsache der Schwangerschaftshypertrophie hat eine Unmenge von Versuchen zur Folge gehabt:

Während Ausfall der Eierstocks- oder Hodenfunktion nicht zur Schwangerschaftshypophyse führen soll, sondern zur Kastrationshypertrophie, hat Lehmann in Berblingers Institut nach Kastration bei der Ratte Rückbildung nur durch das spezifische männliche oder weibliche Geschlechtshormon feststellen können. Tatsache ist, daß ein Hodenhormon existiert, welches direkt oder indirekt die Funktion der Hypophyse regelt. Schon der infantile Hoden liefert bereits dieses Hormon, welches geschlechtsspezifisch ist (Martin Thales et Rocha, Arnoldo). Die Hypertrophie der Hyperphyse nach Kastration besteht in einer Vermehrung der Eosinophilen und einer Verminderung der Basophilen (Rößle, Berblinger). Bei 16 kastrierten Frauen von

einer Dauer seit der Kastration von wenigen Tagen bis 48 Jahren fand Berblinger 7mal Zunahme der Eosinophilen, 13mal die Eosinophilenzahl am größten, 2mal die der Basophilen am größten und einmal hielten sich die beiden Chromophilenarten die Waage. Nach Berblinger können diese Veränderungen jedenfalls dauernd bestehen bleiben. Dabei ist die Vergrößerung der Hypophyse nicht konstant und Gewichtszunahme nicht erforderlich. Die höchste solche Zunahme betrug 1,29 g. Rößle hat 28 Hypophysen von Frauen untersucht, die sich seit 7 Tagen bis zu 16 Jahren im Kastrationszustand befanden. Er fand eine nicht konstante Vergrößerung der Hypophyse, eine zum Teil veränderte zellige Zusammensetzung des Vorderlappens, die nicht von einer Gewichtszunahme begleitet sein muß. Es bestand histologisch Mangel an Basophilen, Vermehrung der Eosinophilen. Doch sieht man nicht immer beim Weibe bei postpuberaler Kastration Veränderungen am Hirnanhang.

Hypophysenvergrößerung bei eunuchoidem Hochwuchs stellte Garfunkel fest. Nach Röntgenkastration fanden Borak und Windholz numerische Zunahme der Basophilen, vor allem aber adenomartige Zunahme der Eosinophilen. Berblinger sah bei jedoch nicht vollkommenem Schwund des Follikelepithels der Ovarien große eosinophile Epithelien mit Karyokinese, hypertrophische Hauptzellen und Entartungsvorgänge der Basophilen. In zwei Fällen von Hodenatrophie stellte derselbe Autor einmal bedeutende Zunahme der Eosinophilen fest, das andere Mal umschriebene adenomartige Hauptzellenwucherung. Bei Untersuchungen an Tieren fand Kuhn die Hypophyse der Wallachen leichter als die von Stuten und von Hengsten ohne Vermehrung der Eosinophilen. Bei Ochsen kommt eine freilich nicht konstante Bildung von stark eosinophilen Zellgruppen vor (Schönberg und Sekaguchi).

(Weitere Versuche s. Berblinger, Handb. der Inneren Sekretion und Literaturangabe, Zentralbl. f. Path. u. path. Anat.)

Wegfall von Stoffen der Ovarien, welche die Hypophysenfunktion hemmend beeinflussen, hält Berblinger für weitaus wahrscheinlicher als die Annahme „des Versuchs einer Surrogat-

leistung" (Rößle und Wallart) seitens des Hirnanhangs. Im Klimakterium ist keine Vermehrung der Eosinophilen zu beobachten. Tritt bei postpuberaler Kastration wie in der Folge angeborenen Eierstockmangels, ferner nach Röntgenbestrahlung der Ovarien, bei schweren Hodenatrophien eine deutlich erkennbare, wenn auch nicht konstante, Vermehrung der eosinophilen Zellen des Hirnanhangs und eine nicht konstante Verminderung der Basophilen auf, so tritt in der Schwangerschaft eine Schädigung der Eosinophilenzahl auf (Berblinger). Dieselben Versuche wurden auch bei anderen Drüsen innerer Sekretion unternommen.

Rogowitsch und Stieda fanden beim Kaninchen nach Thyreoidektomie Vergrößerung und Vermehrung der Hauptzellen. Schilddrüsenlose Hunde und Kaninchen zeigen nach Cimoroni neben Vermehrung der Eosinophilen protoplasmareiche, schwachbasophile, vacuolisierte Zellen. Bei Ziegen und anderen thyreopriven Tieren sah Trautmann degenerative Veränderungen an der Pars nervosa, intermedia und dem Vorderlappen. Die Hauptzellen gingen unter kolloidaler Umwandlung zugrunde, die Eosinophilen waren vermehrt, erlitten aber auch Schwund und körnigen Zerfall. Vermindert war die Zahl der Basophilen, die Zwischenlappenzellen waren atropisch, die Glia des Hinterlappens degenerativ und durch Bindegewebe ersetzt. Es tritt also wohl eine kompensatorische Leistung des Hirnanhangs für den Ausfall der Schilddrüse wenigstens in den Versuchen kaum ein (Berblinger). Doch beobachteten Abrikosoff, Kamo, Wegelin beim Menschen Vergrößerung des Organs bei postoperativem Myxödem der Erwachsenen und bei Kachexia thyreopriva. Aehnliches sah Berblinger bei der Zerstörung der Schilddrüse durch maligne Gewächse und nach ausgedehnter Resektion einer Struma. Athyreosis kann ganz ohne Einfluß auf das mikroskopische Bild der Hypophyse bleiben. Doch wurde mehrfach auch Hypertrophie der Hauptzellen gesehen (Mc. Callum und Fabian, Schilder). So wurde Vergrößerung der Hypophyse beobachtet bei einem 47 cm langen Kind mit Thyreoaplasie. Es zeigten sich gut begrenzte chromophobe Epithelien, die aber

auch als hypertrophische Hauptzellen aufzufassen sind. E. J. Kraus bezeichnet sie als „thyreoprive Zellen". Solche Hauptzellen kommen auch bei Krebskranken vor (Berblinger und Muth, Karlefors). Sie sind vielfach von typischen Schwangerschaftszellen überhaupt nicht zu unterscheiden (Berblinger, Benda).

Bei Hypothyreosis sind die Veränderungen am Vorderlappen dieselben wie bei Thyreoaplasie, jedoch nicht regelmäßig (Zuckermann, Berblinger). Ist endemische Struma vorhanden, so sind die chromophoben Epithelien vermehrt, die chromophilen oft gering, selten hochgradig an Zahl vermindert. Bei großen Strumen ist der Befund regelmäßiger (Brauchli). Bei endemischem Kretinismus ist der Hirnanhang meist sichtbar vergrößert.

Bei Morbus Basedowi nehmen nach Benda die Chromophilen an Zahl ab und das Organ ist verkleinert. E. J. Kraus stellte vermindertes Hypophysengewicht fest.

Weitere Untersuchungen ergeben bei Epithelkörperchenverlust geringe degenerative Veränderungen (Berblinger, Danish). Nach Zerstörung der Zirbeldrüse durch Gewächse zeigt sich kein Einfluß auf die Hypophyse (Berblinger).

Einige wollen nach Nebennierenexstirpation eine Vergrößerung des Hirnanhangs mit histologischen Merkmalen einer gesteigerten Tätigkeit gesehen haben. Die Versuche von Igura ergaben bei unvollständiger Entfernung Abnahme der Acidophilen, Zunahme der Hauptzellen. Aehnliches fand Lehmann, die Pars nervosa war dabei stark ödematös. Bei Morbus Addison ist meist eine Verminderung der Basophilen vorhanden (Kraus, Berblinger) und vollständiger Verlust der Basophilen mit Hypertrophie der Hauptzellen ist möglich bei weitgehendem Nebennierenmangel (Guizetti und Regiani). Kraus nimmt hierbei eine Toxinwirkung an, Berblinger läßt jedoch diese Frage offen.

Bei den häufig zu beobachtenden umschriebenen Hyperplasien der Nebennierenrinde konnte Berblinger irgendwelche eindeutigen Abweichungen in der Hypophyse nicht finden, doch verweise ich hierbei auf die spätere Besprechung des hypophysären Basophilismus.

Zwischen Pankreas und Hypophyse besteht ein Antagonismus, welcher später noch zu streifen ist. Nach den Versuchen von E. J. Kraus an Katzen findet man bei Pankreasentfernung, sei sie nun vollständig oder größtenteils, Verschmälerung des Zwischenlappens. Der Vorderlappen zeigt Mangel an Eosinophilen.

In seinen 23 Hypophysen von Diabetikern stellt E. J. Kraus 1920 etwa in der Hälfte aller Fälle ebenfalls neben Verkleinerung der Hypophyse „eine auffällige Verarmung an Eosinophilen" fest. Die Ursache soll in mangelhafter Neubildung aus Hauptzellen bestehen. Oefters zeigt nach E. J. Kraus der Vorderlappen atrophische Bezirke und Wucherung fötaler Zellen. Verron und Schwab haben in ihren Nachprüfungen die Befunde von Kraus nicht bestätigen können. Später schreibt E. J. Kraus, daß die Abnahme der Eosinophilen beim Diabetes weder ständig noch für den Diabetes als spezifisch anzusehen sei. Er sah eine Veränderung an den Basophilen, die einer hydropischen Entartung ähnlich sah.

Zusammenfassend findet man Hauptzellenvermehrung bei Thyreoideaverlust und Unterfunktion ohne unbedingte Vergrößerung des Organs, weiterhin bei Nebennierenexstirpation und Morbus Addisoni, in Form von Schwangerschaftszellen, die ja Berblinger als hypertrophische Hauptzellen bezeichnet, und der bei Gravidität vermehrten Hauptzellen, dasselbe in Form von fötalen Zellen bei Pankreasinsuffizienz, ohne daß diese Erscheinungen einen deutlichen Hinweis auf die Aetiologie der Hauptzellenadenome geben können, zumal auch in diesen Fällen die Hauptzellenzunahme bei Mangel der Chromophilen nur scheinbar sein kann.

Zunahme der Eosinophilen wird beobachtet bei postpuberaler Kastration und Stumme hat vermutet, daß durch Hypogenitalismus sogar das große eosinophile Hypophysenadenom entstünde (ebenso Thumien, Mayer, Tandler). Tandler und Groß nehmen noch eine besondere Komponente an. Sie fanden pathologische Veränderungen des Samenblasenepithels und der Zwischenzellen, andererseits Aufhören der Primordialeierbildung und totale Rückbildung der Primodialfollikel. Die Basophilen

sind vermehrt bei Morbus Basedowi zusammen mit den Eosinophilen, doch bei verkleinertem Organ. Basophile sollen allein vermehrt sein bei Nierenkrankheiten, Hypertension, Eklampsie und nach einigen Autoren bei Nebennierenrindenhypertrophie, was später noch zu besprechen bleibt.

Ist die Ausbeute für eine Erklärung der Adenomentstehung hier wenig befriedigend, so gelang es doch immerhin Oberling, Ch. Guerin M. und Guerin P. durch Einführen von Benzopyren in Form eines Kristalls zwischen Pia und Gehirn Hypophysengeschwülste bei Ratten zu erzeugen. Es handelte sich dabei um Adenome aus Zyplinderepithelien mit radiärer Anordnung, teils auch aus spongiocytären Zellen. An anderen Theorien zur Erklärung der Aetiologie fehlt es natürlich nicht. Berblinger z. B. glaubt aus der Zusammenarbeit von Zwischenhirn und Hypophyse die gesteigerte Tätigkeit, ja die Entstehung der Adenome erklären zu können. Für die Erklärung der malignen Adenome reicht diese Ansicht ebensowenig wie für die übrigen destruktiven Gewächse im Körper aus. Andererseits geben nach demselben Autor Blutungen, Degenerationen, vor allem Entzündungen auch umschriebener Art und besonders ihre Wiederholung Anlaß zur Regeneration der Epithelien und auf diesem Boden dann Anlaß zu Hyperplasien und Adenomen, eine Annahme, die durch obigen Versuch bekräftigt werden kann. Auch B. Fischer faßt die Adenome der Chromophilen als Regenerationsgeschwülste auf. Löwenstein fußt auf der Cohnheim-Ribbertschen Theorie von der Entstehung der Geschwülste aus embryonalen oder postembryonal isolierten Gewebskeimen. Hiergegen sprechen wieder des Autors eigene Befunde, da er bei Kindern weder Adenome noch vergrößerte Alveolen sah. Er stellt dagegen eine Häufigkeit der Adenome nach dem 40. Lebensjahr fest. Sie bleiben meist nur klein und überschreiten selten die Grenzen des Organs. Bei dieser Feststellung bezieht er die Multiplität von Adenomen auf große Wucherungsfähigkeit der Zellen und der Hypophyse. Für seine Theorie würde der Befund von einem Adenom des Processus lingualis bei Erdheim sprechen, also eines Teiles, in dem Gewebsabsprengungen und Bildung von Ge-

schwülsten, den sog. Hypophysengangstumoren, nicht selten sind. Weitere Adenome der Pars tuberalis finden sich bei Deak, nach dessen Angaben sie auch supra- und extrasellär liegen können. Dagegen sind im sog. Mittellappen Hypophysengewächse von selbständigem Bau nicht gefunden worden (Berblinger). Löwensteins Ansicht nähert sich B. Fischer. Er nimmt als Ursache der Adenomentstehung Entwicklungsstörungen an. Ettore Levi hat in zwei Fällen von eosinophilem Adenom einen persistierenden Canalis cranio-pharyngens nachgewiesen. Diese Entwicklungsanomalie ist sonst bei den Erwachsenen selten, weshalb E. Levi eine Beziehung derselben zu den Hypophysisveränderungen annimmt und folgert, daß den Adenomen eine embryonale Störung zugrunde liegt.

Kompensatorische Wucherungen und sog. Ueberkompensation bei Verlust von Hypophysengewebe schließt Berblinger nicht aus, was auch Aschoff am Processus lingualis bei Unterbrechung der Verbindung Hypophyse-Zwischenhirn fand. Eine Auffassung Löwensteins, als entstünden die klinisch bösartigen großen Adenome aus Einwachsungen des Vorderlappens in den Hinterlappen, lehnen Erdheim-Stumme ab. Löwenstein hält die eingewanderten Basophilen 1907 noch für Hauptzellen. Eine Durchbrechung der Hypophysenkapsel in der Nachbarschaft einer solchen Einwachsung entsprechend einer Hernie, welche auch im normalen Organ bei gesteigertem Innendruck, Kapselschwächung und an Stellen venöser Lumina vorkommt, hat ihn zu der „irrigen Annahme" einer gewissen Malignität dieser Gebilde geführt (Erdheim-Stumme).

Eine letzte Feststellung gibt E. J. Kraus bekannt, daß nämlich langdauernde Erhöhung des Liquordruckes im III. Ventrikel z. B. bei Hydrocephalus internus zu strumöser Veränderung der Adenohypophyse Anlaß gibt, wenn Stiel und Zwischenhirnboden dabei nicht zerstört werden.

Besondere inkretorische Dysharmonien, welche von einer etwaigen Hypersekretion der vermehrten Hauptzellenmasse ausgehen, sind — soweit wir bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur feststellen konnten — nicht bekannt, nur Kraus konnte in

einem Hauptzellenadenom Follikelreifungshormon feststellen. Biedl versuchte bei der Akromegalie außer den Eosinophilen auch den Hauptzellen eine Bedeutung zu geben. Als Beweis führt er akromegaloide Veränderungen in der Gravidität an. Doch stellen Erdheim und Kraus die Schwangerschaftszellen den Eosinophilen näher als den Hauptzellen. Cagnetto ist der Ansicht, daß es bei der gleich zu besprechenden Akromegalie Hypophysenadenome ohne chromophile Zellen gibt. B. Fischer spricht von überstürztem Wachstum eines Adenoms und als Folge ein Fehlen der Granula, s. auch Löwensteins sekundäre eosinophile Granula und Hauptzellenadenom. Genitale Dystrophie mit chromophobem Adenom bezieht Berblinger auf Drucksymptome der funktionierenden Hypophysenepithelien und hält es für denkbar, daß durch an und für sich funktionell bedeutungslose Gewächse im Vorderlappen über den Weg einer kompensatorischen Gewebshypertrophie ein partieller Hyperpituitarismus zustande gebracht wird, oder daß beide Chromophilenarten auf diese Weise eine Leistungssteigerung erfahren. Er leugnete jedoch nicht die Möglichkeit einer hyperhormonalen Amenhorrhoe oder von Blutungen, hervorgerufen durch ein Hauptzellenadenom. Wie die beiden Fälle von plötzlichem Tod bei adenomatöser Hyperplasie der Hauptzellen bei Dingley eine Erklärung finden sollen, ist noch unklar.

Das biologische Interesse der chromophilen Adenome liegt darin, daß hier tatsächlich die Geschwulstzellen noch Funktionen verrichten können, sogar in gesteigertem Maße. Die beiden chromophilen Adenome üben auch verschiedene sekretorische Leistungen aus. Gegen die Ansicht einer Entstehung der Basophilen aus Eosinophilen und für die Theorie einer Verzweigung der Entwicklungsrichtung beider Zellarten aus den Hauptzellen spricht außer dem Vorkommen von Adenomen mit nur einer dieser Zellarten, also reine eosinophile und basophile Adenome, auch die Tatsache, daß Hyperplasien oder Adenome aus Cyanophilen oder Eosinophilen ganz verschiedene Krankheitsbilder erzeugen. So sind Teel und Cushing und viele andere Autoren der Meinung, den Sekreten der Eosinophilen einen Regulationsstoff für das

Körperwachstum, den Basophilen eine wesentliche Regulation des Zeugungsstoffes zuschreiben zu können. Ob die Inkrete oder bestimmte Grundstoffe in der Pars neuralis, wie schon oben einmal erwähnt, zu Spezialinkreten differenziert werden, dagegen kann das Auftreten hypophysärer Krankheiten bei Adenomen versprengter Teile von Hypophysengewebes im Keilbeinkörper oder der Rachendachhypophyse sprechen.

Die wohl am längsten bekannte und am meisten erörterte Krankheit hypophysären Ursprungs ist die Akromegalie. Wie der Name besagt, besteht sie in einer Vergrößerung der Akra, d. h. der Spitzen oder vorspringenden Teile des Körpers. Diese Gewebsveränderung betrifft sowohl die Weichteile wie die Knochen. Die Krankheit wurde zum erstenmal von Pierre Marie 1886 genannt. 1894 hat Thamburini als erster ein chromophiles Adenom bei Akromegalie beschrieben. Die Bedeutung dieser Erscheinung für die Akromegalie hat Benda als erster hervorgehoben. Es ist nicht unsere Aufgabe, das ganze Krankheitsbild zu beschreiben, es liest sich das viel besser in einem der einschlägigen Handbücher. Zur Diskussion steht hier: Was ist die primäre Ursache des Morbus Pierre-Marie? Die meistvertretene Ansicht ist die, daß die Wachstumsstörung von einem eosinophilen Adenom des Vorderlappens ausgehe oder zumindest von einer eosinophilen Hyperplasie. Dafür sprechen auch die schon erwähnten akromegaloiden Veränderungen bei der Schwangerschaftshypertrophie, zumal doch Erdheim und Kraus die Schwangerschaftszellen den Eosinophilen näher stellen als den Hauptzellen. Löwenstein ist jedoch der Ansicht, daß das Auftreten von Geschwülsten bei der Akromegalie nichts Besonderes sei, da neben dem gesteigerten Wachstum der Spitzen auch ein solches der parenchymatösen Organe bestehe, was besonders für diejenigen des Kopfes zutreffe und zwar schon zu Beginn der Erkrankung (Israel und Bleibtreu). Dieser Ansicht einer sekundären Entstehung des Adenoms schließen sich Gautier, Arnold, Strümpell und Vasiale an. Sie verlegen die Ursache der Akrogemalie in eine primäre Stoffwechselveränderung. Das Adenom soll ebenfalls eine Teilerscheinung der sog. Splanch-

nomegalie darstellen. Cagnetto ist auf Grund eines von ihm beschriebenen Falles derselben Meinung, daß nämlich eine primäre Stoffwechselstörung die Hypophyse zum Wachstum reize. Stumme begründet die Entstehung des akromegalen Hypophysentumors in einer primären Atrophie der Genitalien. Ihm pflichten Mayer und Tandler bei. „Doch muß zugegeben werden, daß es Fälle gibt, in welchen die klinischen Symptome der Akromegalie vollständig ausgeprägt sind und gleichwohl die generativen Funktionen der Keimdrüse (normale Spermatogenese, Ovulation) erhalten sind" (Tandler und Groß). Dieser Einwand widerlegt also die Verallgemeinerung der Keimdrüsentheorie (B. Fischer). Fischer nimmt den Circulus vitiosus als möglich an: „Das Adenom der Hypophysis führt durch Druck auf den Hinterlappen zur Atrophie der Keimdrüsen, diese wirkt wieder hypertrophierend auf die Hypophysiszellen, sodaß die Akromegalie immer stärker werden muß." Für die Theorie einer Unterfunktion der Hypophyse bei Akromegalie trat als erster Pierre Marie ein. Erdheim und Stumme schreiben 1909, daß ein strikter Beweis gegen Hyposekretion noch nicht erbracht sei. Grenzfälle stellen wohl die von Bleibtreu und Linsmayr dar. Ersterer fand die Hypophyse bei Akromegalie durch eine Blutung zerstört. Man nimmt wohl mit Recht an, daß ursprünglich hier ein eosinophiles Adenom vorhanden gewesen sein mag. Letzterer führt ein erweichtes Adenom in der Drüse an bei normaler Größe des Organs. Oppenheim stellt die Fälle von Percy Furnivall zusammen. Es war unter 34 Hypophysen bei Akromegalie in drei Fällen keine Vergrösserung zu erkennen: in dem ersten Fall hatte ein Teil das Aussehen eines weichen Adenoms. Im zweiten fand er Nekrose und Erweichung, im dritten fibröse Entartung. Mit Huismans stimmt Oppenheim der Ansicht bei, daß Akromegalie auf Hypofunktion beruhe, da das anatomische Bild ja noch nichts über die Funktion aussagen muß. Cagnettos erster Fall zeigt extrasellar einen walnußgroßen Tumor, in der Sella um Reste von Hypophysengewebe. Es bestehen dabei Beziehungen zwischen diesen Resten und dem Tumor. Jegliche Zeichen von Akromegalie fehlen. Er führt dies als Beweis an, daß auch eine

bedeutende Verminderung der Hypophysenfunktion keine Akromegalie erzeugt. Seit den Arbeiten von Massalonga, Thamburini, Benda, Erdheim und Fischer gilt die Lehre vom Hypopituitarismus bei Akromegalie als verlassen (E. J. Kraus).

Akromegalie ohne Veränderung der Hypophyse ist nicht selten beschrieben. Virchow führt 5 Fälle von Akromegalie an ohne jede Vergrösserung oder Tumorbildung der Hypophyse. Auch Cagnetto bestätigt dies. Was solche Fälle anbelangt, pflichtet Kraus B. Fischer bei, daß es sich hier teils um eine Fehldiagnose handelt (Osteoarthropathie hypertrophiante pneumonique bei Benda, Verwechslung der Akromegalie mit Riesenwuchs oder mit einer durch Hypertrophie der Extremitäten infolge Syringomyelie bedingten Pseudoakromegalie), teils um Fälle, in denen die pathologisch-anatomische Sektion des Keilbeinkörpers und des Rachendaches nicht ausgeführt worden ist, abgesehen davon, daß unter den Fällen mit angeblich negativem Hypophysenbefund solche vorkommen, bei denen die histologische Untersuchung unterblieb und nur die Feststellung „makroskopisch o. B." gemacht wurde. Daß Fälle ohne Untersuchung der Rachendachhypophyse nichts besagen (Yamada), zeigt ein Fall von Erdheim mit Akromegalie bei einem 33jährigen Mann, bei welchem ein eosinophiles Adenom im Keilbeinkörper gefunden wurde ohne Veränderung der Hypophyse und des Rachendachs. Yamada fand bei Untersuchung der Hypophyse, des Keilbeins und des Rachendachs keine Veränderung trotz vorhandener Akromegalie. Es wäre hiermit der Ausspruch B. Fischers hinfällig, daß in der Literatur noch kein Fall von zweifelloser echter Akromegalie beschrieben wurde, „bei dem der Nachweis einwandfrei erbracht wurde, daß die spezifischen Hypophysisveränderungen fehlten." Die Beschreibungen in diesen Formen bei Linsmayr, Dallemagne, W. Hunter, Israel, Huchard und Launais, Levis, Widal, Roy und Frocis, Petren usw. hält E. J. Kraus für anatomisch und histologisch weniger zuverlässig.

Auf Verbindung gesteigerter Funktion der Hypophyse mit Merk-

malen verminderter Vorderlappentätigkeit kommt Freudenthal zu sprechen. Seine Einteilung in Akromegalie klassischen Typs, Zwei-Phasen-Akromegalie, Akromegaloider Typ, temporären Akromegaloidismus, akromegaloide Mischform ist in seiner Arbeit näher auseinandergesetzt.

Wiederum als Gegenstück hierzu sind eosinophile Adenome beschrieben ohne Akromegalie (Zondek). So beschreiben Zack, Harbitz, Cagnetto, Reichmann ein solches eosinophiles Adenom. Berblinger will jedoch den Schluß auf Organfunktion aus dem morphologischen Befund einschränken. Gigon nimmt Dysfunktion des Organs und eine besondere Reaktionsweise der Zwischenhirnzentren an, um solche Fälle zu erklären. An 100 operativ entfernten Hypophysenadenomen sind dagegen Bailey und Cushing durch genaue klinische Beobachtungen und histologische Untersuchungen zur Ueberzeugung gelangt, daß sich bei eosinophilen Adenomen eine ausgesprochene Akromegalie findet. Wo in den Adenomen nur spärliche oxyphile Granula vorhanden sind, lassen sich einige Merkmale der Akromegalie stets feststellen. Diese Aussagen stoßen hier auf Widerspruch. Pel hat für die Entstehung der Akromegalie bei vorhandenen Hypophysenadenomen erst eine bestimmte Auslösungskomponente wie beim Morbus Basedowi (z. B. psychischer Shok) verantwortlich gemacht. Kastration stellt bei Frauen ein wesentliches Moment dar. E. J. Kraus glaubt für die Akromegalie besonders den Grad der Hypersekretion geltend machen zu dürfen und daß eosinophile Adenome eben nicht den Mindestgrad der spezifischen Wirkung erreichten in den Fällen ohne Akromegalie, d. h., daß hier dieses Maß bei zu kleinen Adenomen nicht erreicht wird oder bei den ganz großen Adenomen die Anaplasie der Zellen den Wirkungsgrad herabsetzte. Sehr plausibel erscheint uns die Ansicht Zondeks: Die pituitäre Struma braucht nicht gleichbedeutend mit Funktionssteigung zu sein. Es muß zumindest die Struma aus echtem Hypophysengewebe bestehen. Vor allem ist nicht ausschlaggebend die Funktionsanomalie einer Drüse an und für sich, sondern die hierdurch hervorgerufene Gleichgewichtsstörung innerhalb des hormonalen Apparates. Gewisse Individuen

sind im Besitze eines so exakt und gut funktionierenden hormonalen Regulationssystems, „daß die Zelle selbst bei stärkster Ueberschwemmung mit Inkreten diese abzudämpfen vermag. Hingegen werden andere konstitutionell minderwertige mit einem wenig zuverlässigen Regulationssystem ausgestattete Individuen schon ein geringes Plus von Vorderlappensekret nicht zu entgiften vermögen und so wird es nicht wundernehmen brauchen, wenn ... in manchen Fällen von Akromegalie ein eigentlicher Hypophysentumor nicht nachzuweisen ist. Wir hätten es unter diesen Umständen mit einem relativen Hyperpituitarismus zu tun. Uebrigens darf nicht außer acht gelassen werden, daß auch tatsächliche Funktionssteigerung der Hormondrüse, im speziellen Falle der Hypophysis cerebri, nicht in allen Fällen von einer entsprechenden anatomischen Veränderung begleitet zu sein braucht" (s. auch dieselben Bilder bei der Basedowschen Krankheit). „Zudem kann vorkommen, daß nicht von der Hypophyse, sondern von den schon erwähnten dystopischen Hypophysenkeimen die vermehrte Absonderung spezifischer Sekrete ausgeht" (Erdheim, Haberfeld).

Wegen weiterer Ausführungen dieser These verweisen wir auf das Kapitel „Wirkungsweise der Hormone" in Zondeks „Krankheiten der endokrinen Drüsen 1926."

Man kann trotz der eben beschriebenen Schwierigkeiten, die sich durch den Befund solcher Ausnahmen ergeben, bei Akromegalie die Schuld in einem eosinophilen Adenom des Vorderlappens suchen.

Die Größe des Adenoms schwankt in weiten Grenzen, wie aus dem Obigen zu erkennen ist.

Auf dem Wege von der nicht zu erkennenden Ueberfunktion bis zu mächtigen, dann meist anaplastischen Adenomen, finden sich alle Zwischenglieder. Sternberg fand 1897 unter 28 Fällen von Akromegalie den Vorderlappen fast immer vergrößert entweder als einfache Hypertrophie, als Adenom, als Hypertrophie mit teilweiser „kolloidaler Degeneration" mit Haemorrhagie, „als Sarkome und Gliome".

Schon anatomisch kleine Hyperplasien (Lewis) und sehr kleine Adenome (Erdheim) können also zur Akromegalie führen. Solch kleine Adenome und Hyperplasien behauptet Fischer in beginnenden Stadien der Akromegalie gefunden zu haben bei Tod der Individuen durch interkurrente Krankheiten. Es sind jedoch die Angaben über diffuse oder knotige Hyperplasie der Hypophyse oder Vermehrung der eosinophilen Zellen oder der chromophilen Zellen überhaupt verhältnismäßig selten (Benda, Lewis, Selle, H. Meyer, Poindecker, Petenyi und Jankowitsch u. a.). Auffallend ist, daß bei den später zu erwähnenden so seltenen Fällen von Akromegalie im Kindesalter nur zweimal eine Vergrößerung der Hypophyse mit Vermehrung der Eosinophilen, jedoch kein eosinophiles Adenom gefunden wurde (E. J. Kraus). Im Falle H. Meyer fand sich neben einer zylindrisches Flimmerepithel tragenden großen Kolloidcyste, welche die ganze rechte Keilbeinhälfte ausfüllte, in dem Vorderlappen eine außerordentliche Vermehrung der eosinophilen Zellen (E. J. Kraus). Besonders betont Kraus, daß der Grad der Akro- und der sog. Splanchnomegalie von der Größe des Blastoms nicht abhängig ist, indem bei hühnereigroßen Adenomen das Krankheitsbild nur angedeutet sein kann, während haselnuß- oder kirschgroße eosinophile Adenome mit schwerster Akromegalie einhergehen können. Die Maße bei den vier Fällen von Akromegalie bei Benda 1901 sind schätzungsweise

1. sagittal 15 mm, frontal 15 mm, vertikal 17 mm
2. sagittal 20 mm, frontal 15 mm, vertikal 10 mm
3. sagittal 30 mm, frontal 30 mm, vertikal 30 mm
4. sagittal 22 mm, frontal 15 mm, vertikal 14 mm.

Der kleinste Tumor war nahezu unauffällig, das Diaphragma nicht emporgewulstet, Sattellehne und Höcker nicht arrodiert, Eingang der Hypophysengrube nicht erweitert. Das Wachstum war zum Teil in den Sinus sphenoidalis erfolgt.

Im Falle Israels betrugen die Maße:

sagittal 11 mm, frontal 9 mm, vertikal 6 mm.

Mikroskopisch und makroskopisch fand man keine Abweichung. Nach Zondek spricht das Fehlen einer Sellavergrößerung nicht gegen die Diagnose Akromegalie, noch gegen eine Funktionssteigerung der Hypophyse. Er betont, daß zu Beginn die Erkrankung kaum mikroskopisch erkennbar zu sein braucht. Bei all diesen Formen von Uebersekretion überwiegt das Vorhandensein eines gutartigen Adenoms (Zondek). Maligne Adenome sind seltener. Das Zurückgehen der Akromegalie bei Entartung der Vorderlappenadenome ist nicht bewiesen. Zondek verneint es. Sollte die Akromegalie nach Anaplasie der Zellen schwinden, so käme das gleich einer Reduktion der Hypersekretion des spezifischen Sekrets, würde also im Grunde genommen den gleichen Effekt haben wie die Exstirpation des Tumors. In zwei Fällen von Zondek fand man nach Exstirpation zwar ein Zurückgehen der Hirndrucksyptome, jedoch ohne jegliche Aenderung der Wachstumsanomalien. Es handelte sich allerdings damals nicht um radikale Entfernungen, sondern nur um endonasale Auskratzung der Geschwulst nach Hirsch. Zondek stellt deshalb an dem zurückgebliebenen Rest einen Dyspituitarismus, wie man ihn ähnlich bei Basedow annahm, nicht in Abrede. Eine Anzahl Autoren, besonders Hochenegg, berichten über Zurückgehen der Akromegalie nach Exstirpation des Tumors: Zusammenrücken der Zähne, Kleinerwerden der Akra. Nach Röntgenbestrahlung des Tumors sah Zondek bei einem Fall Füße und Hände kleiner, die Phalangen schmäler werden und Nase und Zunge an Volumen abnehmen. Nach Aussetzen der Therapie (cirka 5 Monate) stellten sich die alten akromegalen Erscheinungen wieder ein. Freudenthal zeigt in seinem Befund, daß Akromegalie bestehen bleiben kann, auch wenn Steigerung der Vorderlappenfunktion nicht mehr vorhanden ist. B. Fischer geht so weit, daß er behauptet: „Die Unterlassung der Operation ohne zwingende Gründe muß nach dem heutigen Stand unseres Wissens als ärztlicher Kunstfehler angesehen werden.“ Daß aber in Wirklichkeit die Grenze zwischen eosinophilem akromegalischem Adenom und anaplastischem Adenom sehr verschwommen ist, zeigt der Fall Cagnettos bei einem Adenokarzinom mit Metastasen: „An den sehr spärlichen Resten

strumösen Gewebes, das den karzinomatösen Metamorphosen oder der Infiltration entzogen war, bemerkte man reichlich die chromophilen, typisch funktionierenden Zellen, welche allmählich an Zahl abnahmen, bis sie gänzlich in dem krebsig gewordenen Gewebe verschwanden.“ Die Tumorzellen selbst enthielten nach Cagnetto keine chromophilen Elemente. Fischer konnte nur wenige akromegalische Hypophysisadenome nach den Angaben der Untersucher frei von eosinophilen Elementen feststellen. Er ist der Ansicht, daß die Granulabildung mit dem raschen Wachstum sistierte. Es scheint demnach besonders bemerkenswert, daß auch in den malignen Adenomen der Hypophyse sich Spuren spezifischer Zelltätigkeit noch anatomisch nachweisen lassen. Je stärker die Anaplasie der Zellen, desto mehr verschwindet die morphologische Aehnlichkeit mit den eosinophilen Epithelien, aber jene unterscheiden sich immer noch weniger von den Eosinophilen als von den Basophilen oder den chromophoben Hauptzellen. Vielleicht ist die Granulabildung überhaupt nicht das Wesentliche der Hyperfunktion (B. Fischer). Ja es soll dies sogar durch die Tatsache bewiesen sein, daß die Akromegalie auch bei malignem Wachstum des Adenoms fortschreitet (Cagnetto u. a.). Ja gerade bei bösartigen Adenomen verläuft auch die akromegalische Wachstumsstörung besonders akut (Sternberg u. a.), während man für gewöhnlich doch von einer allmählichen Entwicklung der Krankheit sprechen kann. So haben wir einen Widerspruch zu der älteren Anschauung, daß bei raschem Wachstum des Tumors mit Zerstörung der Drüse selbst keine Akromegalie entstünde (Köster, Zack, Tamburini). Daß die Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysenadenom aber tatsächlich mit der Malignität des Tumors lockerer werden, kann man nicht leugnen (B. Fischer) und Cagnetto behauptet, daß bei Erweichung des Tumors ein Stillstand oder Rückgang der akromegalen Erscheinungen eintreten müsse. Ein Fortschreiten der Akromegalie nach Erweichen des Tumors, was Cagnetto als Gegenbeweis gegen die hyperpituitäre Theorie anwenden wollte, erklärt Fischer aus der Resorption der spezifischen Substanzen in den allgemeinen Kreislauf.

Die Akromegalie findet sich bei Männern und Frauen gleich häufig (Davidoff). Würde der Häufigkeit von Schwangerschaften eine auslösende Eigenschaft für eosinophile Adenome zuzusprechen sein, so müßte bei den Frauen die Zahl der Akromegaliefälle überwiegen. Doch hält es Berblinger für möglich, daß bei der Beobachtung Frankls, nämlich einer Akromegalieentstehung im Anschluß an Schwangerschaft, die Ursache in solchen physiologischen Hyperplasien mitunter liegen kann. Trendelenburg verlegt den Beginn der Akromegalie zwischen 20. und 30. Lebensjahr, Löwenstein glaubt den Ausbruch der Krankheit vor das 40. Lebensjahr verlegen zu dürfen, wo nach seiner Ansicht Wucherungsprozesse der Hypophyse in der Regel noch nicht stattfinden. Zondek legt den Beginn in das jugendliche Alter, als einem häufigen Vorkommnis. Das Absonderliche ihres Zustandes soll den Patienten aber erst zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auffallen. Nach Falta ist der Beginn in dieser Zeit der gewöhnliche und an kein Land und keine Rasse gebunden. Dieser Zeitpunkt des Krankheitsbeginns gewinnt dadurch Wichtigkeit, daß weithin die Anschauung herrscht, Beginn der Erkrankung vor der Verknöcherung der Epiphysenknorpel rufe Zuwachs an Körperlänge, den später zu besprechenden Gigantismus hervor, Beginn nach der Verknöcherung habe dagegen keine Vermehrung der Körperlänge, sondern die erwähnte Akromegalie zur Folge (Trendelenburg). Tatsache ist, daß bei beiden, der Akromegalie und dem pituitären Riesenwuchs, eosinophile Hypersekretion, sei sie anatomisch bedingt durch Hyperplasie, Hypertrophie oder durch Adenom, festgestellt wurde. Gegen ein Schematisieren dieser Verhältnisse, vor Abschluß des Wachstums Riesenwuchs, nach Abschluß Akromegalie, sprechen die Befunde der sog. Frühakromegalie (nach Falta). Es sind bei Kindern, wenn auch selten, die echten entstellenden Veränderungen der Akromegalie gesehen worden (Mc. Lean Evans). Bei einigen Kranken aus dem Beobachtungsmaterial Zondeks waren schon auf den Bildern, die aus der Kindheit stammen, gewisse akromegale Züge deutlich erkennbar. Zondek beschreibt ein 19jähriges Mädchen, das neben akromegalen Zügen

enorme Exostosenbildung aufwies. Das Mädchen blieb in der psychischen Entwicklung und im Längenwachstum zurück und zeigte die Exostosenbildung schon vom 2. Lebensjahr ab nach dem Bericht der Eltern. Es fand sich eine enorme Erweiterung der Sella turcica. Die Exostosen entsprachen zum Teil einer auf beschränktem Gebiet sich auswirkenden Wachstumstendenz, zum Teil erwiesen sich einige Exostosen besonders um das Handgelenk herum als blumenkohlartige Erweiterung der Knochenepiphyse. In einem zweiten analogen Fall sah Zondek bei einem 12jährigen Mädchen neben diesen Exostosen an den Gelenken Zeichen einer beginnenden destruierenden Arthritis.

Weitere Fälle berichten bei größeren Kindern Petenyi und Jankowitsch sowie Kundratitz. Häufiger sind die Fälle von Frühakromegalie, in denen die Erkrankung im Reifungsalter beginnt (Thomas, W. A. Freund, Surmont, Arnold, Schultze und Fischer u. a.). Salle beschreibt einen Fall von Akromegalie bei einem Neugeborenen mit auffallend großer Nase, großer Zunge, Prognathie, abnormer Größe der Hände und Füße. Die Sella turcica war groß. Das Kind starb im Alter von $2^1/_2$ Monaten. Mikroskopisch zeigte die vergrößerte glanduläre Hypophyse einen auffallenden Reichtum an eosinophilen Zellen.

Bei einigen Fällen von Frühakromegalie wurde Epiphysenschluß früher als normal festgestellt (Claude). Zondek vermutet eine Rolle der hereditären Syphilis bei der jugendlichen Akromegalie, doch auch bei allgemeinem Riesenwuchs. Gelegentlich fand er auch familiäres Auftreten des Leidens, ohne daß man jedoch von einem familiären Vorkommen der Krankheit sprechen kann.

Daß Riesenwuchs nur in der Wachstumszeit auftritt, erklärt Zondek als abgetan. So führen z. B. Buday und Jansko einen Fall an, bei welchem ein Mann, der mit 20 Jahren 163 cm maß, mit 35 Jahren 2 m Größe erreichte. Seit dem 3. Jahrzehnt war er impotent, zeigte Merkmale des Späteunuchoidismus, Gigantosomie und Akromegalie nebeneinander. Berblinger sagt zusammenfassend über den Fall: „Anfänglich hätten wir es also mit einer Mehrleistung des ganzen Vorderlappens zu tun, welche

auch die Keimdrüsentätigkeit anregt, die sich in einer Potenzsteigerung äußert, der nicht unmittelbarer Schluß der Epiphysenlinien folgt. Mit zunehmender Entwicklung des eosinophilen Adenoms aber wird die Leistung der Basophilen," welchen Berblinger eine gonadotrope Wirkung zuschreibt, „eingeschränkt und die Genitalstörungen treten auf, es kommt an den Hoden zu Atrophie, ehe die Fugenknorpel vollständig in Knochen übergeführt worden sind. Nun aber kann nebeneinander sein: eosinophiles Adenom mit Akromegalie und spät einsetzendes Längenwachstum, welches sowohl hyperpituitäre wie eunuchoide Kennzeichen trägt, und Keimdrüsenatrophie." Es ist also die Aussage Trendelenburgs nicht ohne weiteres hinzunehmen, wenn er behauptet: Beginnt die Erkrankung nach der Verknöcherung der Epiphysenknorpel, ist die Körperlänge nicht vermehrt. Die gleiche Ansicht von Brissaud und Meige, J. Bauer, daß sich zwischen Akromegalie und Gigantismus lediglich zeitliche Unterschiede des Eintritts der Störung geltend machen, ist häufig anzuzweifeln. Erdheim läßt an der Knorpelknochengrenze der Rippen und den Bandscheiben der Wirbel eine Wiederaufnahme des Wachstums bis ins späte Alter erfolgen mit Uebersteigen der normalen Verhältnisse, während dies bei den Extremitäten nicht der Fall sein soll. Hier erfolgt nur Wucherung der Gelenkknorpel mit Durchbruch gegen das Gelenk. Nach Schmorl erfolgt erneutes Wachstum auch an dem sternalen Ende der Clavicula und in der Schamfuge. Vor allem ist Scheidung zwischen eunuchoidem und pituitärem Riesenwuchs nicht ohne weiteres sicher. Bekannt ist der wachstumshemmende Einfluß der Keimdrüsen. Ihre Steuerung durch die Hypophyse ist ebenfalls meist als sicher angenommen. Wenn es Tatsache ist, daß die Basophilen, wie Berblinger annimmt, über die Zwischenhirnzentren, vielleicht auch über das Blut die Keimdrüsenfunktion anregen, so wäre durch mechanisches Verdrängen oder Zerstörung dieser Zellen ein Mangel der Keimdrüsentätigkeit und infolgedessen Wegfall der Wachstumshemmung gegeben. Daß aber zumindest neben dieser Möglichkeit noch diejenige einer gesteigerten Wachstumsanregung vorhanden sein muß, ist

durch die Befunde von eosinophiler Hyperplasie und Adenomen und vor allem durch den Tierversuch gegeben. Dieser Riesenwuchs zeichnet sich allerdings besonders aus durch das häufige Vorhandensein akromegaler Symptome. Henderson kommt auf Grund von 300 Untersuchungen an meist weiblichen Patientinnen zur Feststellung, daß sowohl bei eosinophilen wie bei Hauptzellenadenomen Keimdrüsenfunktionsstörung auftritt und daß sie in einem gewissen Verhältnis zur Größe des Adenoms steht. Es liegt also nahe, mechanische Schädigung des Hypophysenvorderlappens anzunehmen. Sternberger gibt an, daß bei 40 % der pathologischen Riesen akromegale Züge vorhanden seien, während sonst die Verhältnisse, besonders Unterlänge zu Oberlänge, dem Eunuchoidismus gleichen, sogenannter „akromegaler Riesenwuchs" (Zondek). Auch Berblinger kennzeichnet diese hypophysär-akromegale Wuchsform, ob sie mit oder ohne Keimdrüsenatrophie einhergeht, durch das Vorhandensein von „Pachyakrie".

Hutchinson führt drei Fälle an: ein Mädchen 17jährig, Größe 202 cm, Mann 30jährig Größe 200 cm, Mann 18jährig, Größe 204 cm. Bei diesen Fällen wurde Vergrößerung der Hypophyse oder Gewächse des Vorderlappens festgestellt. Launois und Roy zitieren aus dem Schrifttum 14 sezierte Riesen. Einige Fälle aus dieser Arbeit sind bei Berblinger in Tabellenform zusammengestellt. Bleibtreu nennt einen 21jährigen Mann von 196 cm, Jedlicka einen 14jährigen Jungen von 177 cm Größe.

In nicht seltenen Fällen gesellen sich die akromegalen Züge erst in späterem Alter zu dem Bilde des eunuchoiden Gigantismus, andererseits können zum akromegalen Typus sekundär im Verlaufe der Krankheit eunuchoide Zeichen (Fettsucht vom Typus bei Eunuchen, Verlust des Bartes usw.) hinzutreten (Falta).

In der Literatur sind nachgewiesen: Hypophysentumoren, Vergrößerung der Hypophyse, Sklerosierung der Hypophyse Umwandlung in eine Cyste, Zerstörung der Hypophyse durch eine Blutung (Buday und Jansko, Huchard und Launois, Cushing, Bleibtreu). Bei dem Fall Bleibtreu handelt es

sich, wie schon erwähnt, nach der Ansicht von E. J. Kraus vielleicht um einen durch Blutung zerstörten eosinophilen Tumor. Sonst wurde noch festgestellt: Vergrößerung der Thyreoidea, Hypoplasie und Atrophie der Keimdrüsen. Die Erklärung zu diesen verschiedentlichen Befunden haben wir schon Berblinger bei dem Fall Buday-Jansko geben lassen. Er schreibt auch 1924: Man kann sich vorstellen, daß den Riesenformen verbunden mit infantilen Zügen eine „dissoziierte Vorderlappenfunktion" zugrunde liegt, nämlich gesteigerte Tätigkeit der Eosinophilen, herabgesetzte der Basophilen. Er hält es für denkbar, daß eine vermehrte Entwicklung der Hauptzellen zu Acidophilen eine solche zu Basophilen einschränken kann. Nach Biedls Erklärung ist der Riesenwuchs Folge von Hyperpituitarismus und zwar bei der akromegalen Form primär die Ursache, bei der eunuchoiden Form durch primären Hypogenitalismus sekundär bedingt. Falta hinwiederum nimmt eine abnorme Anlage des ganzen Blutdrüsensystems an, bei der nach anfänglicher Funktionssteigerung eine frühzeitige Erschöpfung eintritt. Er begründet dies in der Erscheinung des allmählichen Auftretens von Eunuchoidismus, Diabetes mellitus, großer Hinfälligkeit und Muskelschwäche. Aehnliches nimmt Zondek an: „Primär kommt infolge der sich über die Wachstumsperiode hinaus erstreckenden Minderfunktion der Keimdrüsen eine der stärksten wachstumshemmenden Regulationen in Fortfall. Das Wachstum wird ein überschießendes. Mit der erwähnten Erkrankung der Keimdrüsentätigkeit geht aber eine relative Ueberfunktion der Schilddrüse und des Hypophysenvorderlappens einher, jener Hormondrüsen, auf deren wachstumsanregende Funktion ... verwiesen wurde. So stellt sich der infantile Riesenwuchs auch wieder als pluri-glanduläre Erkrankung dar, als Folgezustand des komplizierten Ineinandergreifens verschiedener hormonaler Drüsen." Er erklärt auf diese Art die beobachteten akromegalen Züge bei infantilem Riesenwuchs. Hierfür spricht auch der eigenartige Fall Jedlickas: Makrosomie bei einem 14-jährigen Knaben mit beträchtlichem Fettpolster, Hypergenitalismus und starker männlicher Behaarung, Größe 177 cm. Gliom des

Kleinhirnwurmes, Vergrösserung der Zirbeldrüse, Vergrößerung der Hypophyse (25—10—8 mm), ein erbsengroßes Fibrom der „Pars intermedia", Ueberwiegen der eosinophilen Zellen in dem aufs Doppelte vergrößerten Vorderlappen und teilweises Erhaltenbleiben des canalis cranio-pharyngeus. Die Epiphyse zeigte Schrumpfung des Parenchyms und zahlreiche Kolloidcysten, die Hoden starke Spermatogenese neben Vermehrung der Zwischenzellen, die Nebennieren deutliche Hyperplasie. Wenn Berblinger den Riesenwuchs als sicher hypophyseogen bezeichnen will, so hat er auch eine Reihe von Tierexperimenten mit Hypophysenvorderlappenhormon hinter sich: 1921 berichteten Evans und Long über die experimentelle Erzeugung von Gigantismus bei Ratten durch lang fortgesetzte Zufuhr von Extrakten aus den Vorderlappen des Rindes. Der Gigantismus oder die Wachstumsbeschleunigung, die sich so durch Vorderlappenextrakte hervorrufen lassen, ist ganz außerordentlich. Sie entsprechen auf den Menschen übertragen Körperlängen von 3—$3^3/_4$ m, während der Basler Pathologe Rößle gezeigt hat, daß $2^3/_4$ m große Riesen niemals authentisch nachgewiesen sind. Die Tiere sind nicht fette, sondern symmetrisch proportionierte größere Tiere. Das Hormon hat eine bestimmte Grenze der Ausnutzung, höhere Mengen, als diese Grenze angibt, sind ohne Einfluß auf das Wachstum. Dasselbe Wachstumshormon kann bei Schäferhunden innerhalb weniger Monate Hautfalten erzeugen, welche die Augen verschließen, also eine Art Akromegalie beschränkt auf Weichteilwucherung. Neben dem Vorderlappengewebe selbst wurde bisher noch keine weitere Quelle für die Herstellung von Wachstumshormon entdeckt. Das Inkret wurde bisher weder im Blut noch im Harn bei Akromegalie gefunden, noch ist die Vermutung, daß es in der Schwangerschaft vorhanden sei, bestätigt worden (Mc. Lean Evans 1937). Aschner sah nach Exstirpation der Hypophyse an jungen Hunden hochgradigste Wachstumsstörungen, das Aussehen der Tiere war fettsüchtig und zwergenhaft. Andererseits führte wiederum bei Evans das Aufhören der Hormonbehandlung bei den Tieren jähen Gewichtssturz herbei durch eine Veränderung im Wasserhaushalt, doch keinen Verlust der Skelett-

ausmaße. Es ist unzweifelhaft, daß der erwachsene Körper das Wachstumshormon braucht. Die Drüsen erwachsenen Viehes enthalten im Verhältnis ebenso große Mengen von Wachstumshormon wie die der jungen Kälber (Evans). Unbekannt ist noch, ob das Hormon direkt auf die weitverzweigten Körpergewebe wirkt, die es zum Wachstum anregt. In einem Falle ist die direkte Wirkung eines Hypophysenhormons auf das empfangende Gewebe festgestellt worden. Dies ist beim „Thyreotropen" Hormon der Fall (Paal). Es ist jedoch möglich, daß die bemerkenswerten Wirkungen des Wachstumshormons indirekt erfolgen, indem sie etwa eine oder mehrere endokrine Drüsen, z. B. Thymus, zur Ueberfunktion anregen. Es wurde auch der Appetit der Versuchstiere unter Einwirkung des Inkretes gesteigert, aber trotz gleicher Nahrungsmenge bei den Tieren das Wachstum erhöht gefunden.

Einen besonderen Verlauf der Akromegalie und des Riesenwuchses legt Zondek der Hypophyse zur Last, die sog. Teilakromegalie. Es gibt Fälle von Akromegalie, bei denen die Krankheit nach einem zeitweiligen Stillstand die Tendenz zu neuem Wachstum an der einen oder anderen Stelle zeigt, z. B. große Zehe, Zunge bei sonst normaler Beschaffenheit der eigentlichen Akra.

Auch der allgemeine Riesenwuchs kann partiell auftreten, sogar halbseitig. Zondek erklärt die Erscheinung derart, „daß hier eine bestimmte physikalisch-chemische Einstellung der Gewebe der Peripherie die abnorme Auswirkung des Hypophysenhormons ermöglicht. Dabei kann es sich im einzelnen entweder um Fortfall von Faktoren handeln, die die Hormonwirkung physiologischerweise hemmen, oder im Auftreten von Kräften, die die Wirksamkeit der Inkrete aktivieren. Die Hormondrüse als solche, im speziellen Fall die Hypophyse, kann dabei anatomisch wie auch funktionell intakt gefunden werden."

Nahm Berblinger noch in dem 1932 erschienenen Handbuch der inneren Sekretion an, daß die basophilen Epithelien ein gonadotropes Hormon liefern, vielleicht gesteigerte Keimdrüsentätigkeit bewirkten, beim weiblichen Geschlecht Hyperplasia endo-

metrii pituitaria (Hofbauer) durch vermehrte Bildung von Follikelreifungshormon, Hyperplasia endometrii ovarialis (Schröder) oder Hemmung der Eireifung durch Luteinisierungshormon hervorriefen, so war doch über Auswirkung der basophilen Adenome wenig bekannt und Hönlinger und Stricker behaupten: „Zellige Zusammensetzung des Vorderlappens muß aber auch dann noch als normal angesehen werden, wenn gleichzeitig im Bereich des Vorderlappens ein kleines basophiles Adenom vorhanden ist.“ Und im Anschluß an die beiden gleich zu erwähnenden Tumoren von Simmonds sprechen sie die Ansicht aus: „Kleine basophile Adenome sind so häufig, daß man damit nicht die Erscheinungen der Simmondsschen Kachexie erklären kann.“ Simmonds berichtet 1916 von zwei Beobachtungen von basophilen Adenomen, die das ganze Hypophysengewebe durch ihr Wachstum zerstört hatten. Klinisch zeigte sich hypophysäre Kachexie. 1. Fall: Halbhaselnußgroßer Tumor oberhalb des Diaphragma dem Stiel entsprechend, von derselben Größe ein Tumor, „der die Stelle der Hypophysis einnahm und nach der Schädelhöhle sich vorwölbte.“ „Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich um ein basophiles Adenom handelte.“ 2. Fall: „Als einzig pathologische Veränderung ein fast haselgroßer Tumor der Hypophysis, der das Organ völlig zerstört hatte. Mikroskopisch erwies sich der Tumor als basophiles Adenom.“ Goldzieher verzeichnet einen Fall von Diabetes insipidus mit hyperplastisch-adenomatöser Wucherung der Basophilen im Hinterlappen zugleich mit kolloid cystischer Entartung und fibröser Atrophie des Hinterlappens. Bei gesunder Niere sind die Basophilen in einen Drittel der Fälle von Berblinger vermehrt gefunden worden. Hoch ist die Zahl der Basophilen bei dauernder Blutdrucksteigerung mit Herzhypertrophie und Arteriolosklerose der Nieren, besonders groß bei maligner Sklerose und Uraemie. Hirsch fand eigenartigerweise bei 22 Fällen von Hypertonie 9mal röntgenologisch eine Vergrößerung der Sella turcica. Auffällig erschien es damals Berblinger, daß bei Nebennierenausfall basophiler Mangel in der Hypophyse auftrat und Zunahme der Eosinophilen bei stark eingeschränkter

innerer Sekretion der Keimdrüsen.

Im Jahre 1932 beschrieb Cushing zum erstenmal das nach ihm benannte Krankheitsbild oder die sog. hypophysäre Plethora. Die Symptome sind ungefähr folgende: 1. ein im jugendlichen Alter schnell sich entwickelnder, eigentümlich auf Gesicht, Hals, Stamm verteilter, die Glieder freilassender Fettansatz.

2. Eine Neigung zum Buckligwerden, Zusammensinken der Wirbelsäule infolge von Knochenschwund bis zu meßbarem Größenverlust mit Verstärkung der normalen Biegungen.

3. Geschlechtshypoplasie, bei Frauen frühzeitige Amenorrhoe, bei Männern Impotenz.

4. Hirsutismus bzw. Hypertrichosis im Gesicht und am Stamm.

5. Düsterrote bzw. plethorische Verfärbung der Haut mit großen purpurroten Striae.

6. Vaskuläre Hypertension.

7. Neigung zu Erythraemie, auch häufig Blutungsneigung.

8. Verschiedenartige Rücken- und Leibschmerzen, Ermüdbarkeit und äußerste Schwäche (Jamin).

Bei der Zusammenstellung Cushings von 12 Fällen, teils eigenen teils der Literatur entnommenen, war das Alter verhältnismäßig jung (18—25 Jahre). Die Körpergröße war mit 2 Ausnahmen gering. Die Krankheitsdauer betrug durchschnittlich 5 Jahre. Klinisch waren „sekundäre" endokrine Störungen der Nebennieren erkennbar durch die Hypertension, Pigmentation und besonders durch die terminale Schwäche. Glycosurie deutete auf Affektion der Langerhansschen Inseln hin. In 2 Fällen war der Grundumsatz erhöht, wohl infolge Beteiligung der Schilddrüse. Auf die Beteiligung der Epithelkörperchen wiesen Osteoporose und Kyphose hin. In zwei Fällen wurden Spontanfrakturen beobachtet. Todesursache war meist eine Infektion, begünstigt durch die hohe Infektionsbereitschaft. Chronische Nephritis entdeckte erst die Sektion in einigen Fällen.

Basophiles Adenom der Hypophyse fand sich in drei Fällen, ein nicht differenziertes in zwei Fällen, in einem Falle war in der Literatur adenomartige Struktur in einem fibrösen Bezirk

des Vorderlappens, in zwei weiteren die Hypophyse normal genannt. Die Schilddrüse war in 4 Fällen leicht kolloidal vergrößert, in einem Fall klein und in einem anderen fibrös. Die Epithelkörperchen wurden in einem Falle normal gefunden, in einem zweiten mit erweiterten Kapillaren, in einem dritten mit fibrösen Veränderungen und in einem vierten Fall mit fettiger Infiltration. Zweimal fand sich an den Nebennieren Rindenhyperplasie, einmal ein kleines Adenom, viermal nichts Besonderes. Uterus und Ovarien einmal senil, ein zweites Mal Atresie, ein drittes Mal Organe ohne Befund, bei einem vierten Fall fanden sich Zeichen gesteigerter Funktion. In zwei Fällen war an den Hoden Atrophie des spermatogenen Epithels zu erkennen (zit. nach Zentralbl. Bd. 55, S. 339).

Die Entstehung dieser Symptome auf Grund eines basophilen Adenoms oder basophiler Hyperplasie hat bald Widerspruch hervorgerufen. Dieselben Symptome werden auch beim sog. Interrenalismus, also einer Funktionssteigerung der Nebennierenrinde beobachtet. So fand Konschegg bei einem 23jährigen Manne Fettsucht, Striae, Hodenschädigung, Osteoporose der Wirbelkörper, Hyperkeratose der Haut bei atrophischer Rete Malpighii, hydropische Degeneration, Atrophie der Pancreasinseln, Rindenadenome der Nebennieren, keine Hypertonie. In der Hypophyse kein basophiles Adenom, keine Spur von Basophilie. Sineke (Jena) gibt bei der Besprechung von Cushings Arbeit zu, daß Gründe zur Annahme einer suprarenalen Genese zwar bestehen, aber doch die Nebenniere erst sekundär durch die Vorderlappenhormone befallen sein dürfte. Berblinger stimmt dem bei, wenn er ein basophiles Adenom oder diffuse Basophilie nicht als nachträgliche Reaktion, sondern als den wahrscheinlich ursächlichen Vorgang bezeichnet, also als einen basophilen Hyperpituitarismus im Sinne Cushings. Unter 22 Fällen mit Angabe der Blutdruckerhöhung fand sich 19mal ein basophiles Adenom.

Bei essentieller Hypertonie ist eine basophilzellige Infiltration der Neurohypophyse häufig (Berblinger, Marcano), aber auch die Vorderlappenepithelien sind vermehrt. Es kommt Hypertonie ohne basophilzellige Infiltration des Hinterlappens vor und

wiederum kann die Infiltration stark sein ohne jede dauernde Blutdruckerhöhung (Spoek, Ahlstroem). Doch war nur in 2 Fällen von basophilem Adenom der Blutdruck nicht erhöht, also in etwa 9 % der Fälle (Raab, Kraus und Raab). Bei rund 90 % der Fälle mit basophilem Adenom fand sich ausgesprochene Blutdrucksteigerung. Raab findet Zunahme der Basophilen im Alter überhaupt, bei Hypertonikern und Adipösen im besonderen und Verminderung der Eosinophilen zugunsten der Basophilen beim Diabetes. Hypertrophie der Nebennieren braucht dagegen zu keiner Basophilenvermehrung führen, auch wenn man auf Ueberfunktion der hypertrophischen Rinde schließen kann (Berblinger).

All die oben genannten Symptome und ihre starke Variabilität verbieten nach Raab den Symptomenkomplex als Folge einer Hyperaktivität der Zellen und sonst nichts hinzustellen. Bauer (Wien) bezeichnet nur jene Fälle als Morbus Cushing, bei denen basophile Adenome des Hypophysenvorderlappens oder mehr oder minder diffuse Hyperplasien der basophilen Zellelemente in der Hypophyse mit dem charakteristischen Symptomenbild einhergehen, also der sog. als Interrenalismus bekannten Krankheit, wobei in der Nebenniere gar kein krankhafter Befund oder höchstens eine Hyperplasie, jedoch kein Tumor aufzufinden sein darf. Diese Einschränkung, Hyperplasie der Nebenniere, ist sehr wohl notwendig, da ja nach Raabs Angaben corticotropes, die Trophik und Funktion der Nebennierenrinde anregendes Hormon, mit Hyperplasie der Nebennierenrinde bei basophilem Adenom fast regelmäßig vorhanden ist. Auf Korrelation zwischen diesen beiden Organen weist auch der Schwund der basophilen Zellen bei Addisonscher Krankheit hin. Ob für arterielle Hypertension unabhängig von gleichzeitiger Nebenniereninsufficienz nur als einzige Grundlage weitgehender Schwund der basophilen Epithelien gelten darf, ist heute (1936) noch nicht festgestellt (Berblinger). Wie bei basophilem Adenom der Hypophyse die Sexualfunktion herabgesetzt sein kann, während doch Cushing mit anderen annimmt, daß die basophilen Epithelien das übergeordnete Sexualhormon liefern, erscheint Berblinger rätsel-

haft. Er sucht folgende Erklärung: Gonadotropes Hormon regt die Keimdrüsenfunktion an. Das Follikelreifungshormon führt im Uebermaß abgegeben zur Luteinisierung und große Prolanmengen schädigen die Spermiogenese, kleine regen sie an. Zondek nimmt jedoch 2 voneinander geschiedene übergeordnete Hormone an. E. J. Kraus schreibt auf Grund eines Versuches, daß den Zellen des basophilen Adenoms die gonadotrope Wirkung abgeht. Durch den Tumor erfährt das übrige Vorderlappengewebe eine Einschränkung und als deren Folge ist die Herabsetzung der Geschlechtsfunktion zu betrachten. Die Symptome der Hyperfunktion glaubt Berblinger und Raab in einer Produktion von Tonephin (Vasopressin), d. h. der vasopressorischen Komponente des Pituitrins, durch die Basophilen oder zumindest einer Beteiligung dieser Epithelien an der Produktion und in einer Wirkung auf das hypothalamische Vasomotorenzentrum begründen zu können. Dasselbe ist vielleicht auf dem Wege über ein corticotropes Hormon möglich (Centrogene und nephrogene Hypertonie). Die Pigmentbildung kann ihre Ursache in einem melanophorenwirksamen Hormon haben (Berblinger). Die Osteoporose erklärt sich auf diese Weise durch ein parathyreotropes Hormon und die abnorme Fettsucht durch Verlust der die Beseitigung des überschüssigen Fettes ermöglichenden Hypophysenstoffe: Lipoitrin und Orophysin. Doch ist vor allem diese Fettsucht ein sehr unregelmäßiges Symptom (Berblinger). Was die Striae distensae anbelangt, hat Schilling darauf hingewiesen, daß sie sowohl bei der Cushingschen Krankheit wie bei der Arachnodactylie — dem Marfanschen Symptomenkomplex — vorkommen. Bei letzterem wird in erblicher Form die Ueberfunktion der Eosinophilen vermutet. Schilling sieht deshalb die Striae als unmittelbares Hypophysensymptom an und als Ausdruck gesteigerter Vorderlappentätigkeit. Bei Akromegalie sind jedoch diese Striae nicht beschrieben. Gegenüber diesen Anschauungen vertritt E. J. Kraus eine kompensatorische, also sekundäre Entstehung und Bedeutung des basophilen Adenoms beim Morbus Cushing. Ihn bestärkt die Tatsache, daß auch bei der konstitutionellen Fettsucht die basophilen Zellen der Hypophyse in rund

80 % eine starke, ja manchmal excessive Wucherung aufweisen (E. J. Kraus, Zeynek), ohne daß die Veränderung der Hypophyse für die Entstehung der konstitutionellen Fettsucht verantwortlich zu machen wäre.

Basophilenvermehrung stellt, wie schon erwähnt, bei der essentiellen Hypertonie, der vaskulären Schrumpfniere, der chronischen Glomerulonephritis einen sekundären Vorgang dar. E. J. Kraus deutet besonders darauf hin, daß Osteoporose, genitale Hypofunktion, Hypercholestrinaemie, Glycosurie, Polyurie und Plethora neben den sonstigen Cushing-Symptomen auch bei Fehlen der Basophilie möglich ist. Es finden sich Cushingkranke mit jahrelang bestehenden Symptomen. Bei der Sektion besitzt aber das basophile Adenom eine so minimale Größe, daß die Annahme eines bis in die Anfänge der Erkrankung zurückreichenden Bestandes dieses Geschwülstchens weniger Wahrscheinlichkeit besitzt, welcher Auffassung sich auch Konschegg, Kalbfleisch und Bauer anschließen. Kalbfleisch nimmt eine zentrale cerebrale Ausgangsstelle an. Er sieht einen Beweis für die sekundäre Entstehung der Basophilie bei Morbus Cushing u. a. auch in der Tatsache, daß Menschen mit basophilem Adenom nicht immer an Morbus Cushing erkranken, sondern wie die Fälle Simmonds' zeigen, eine fortschreitende Kachexie aufweisen. Aehnlicher Meinung ist auch Zeynek, wenn er ein Zwischenglied zwischen Morbus Cushing und gewöhnlicher Fettsucht gefunden zu haben glaubt. Es bestand bei einer jüngeren Frau Fettsucht mit mächtiger Basophilie der Hypophyse, Hyperplasie der Nebennierenrinde und Atrophie der Keimdrüsen.

Will man nun doch daran festhalten, daß Morbus Cushing in einem primären Basophilismus der Hypophyse bestehe, so sieht man aus dem eben Gesagten, daß ein Einfluß der Größe des Adenoms auf die Schwere der Krankheit nicht vorliegen kann. Starke Hyperplasien, wie sie Kraus in zwei Fällen beschreibt, wo „cerebrale" Polyglobulie mit Adipositas und Narkolepsie, mächtiger intensiver Verfettung und Hyperplasie der Nebennierenrinde vorhanden war, kann bis zu auffallender Vergrößerung der Hypophyse führen. Ein basophiles Adenom mit den

Symptomen der Fettsucht, des Hirsutismus, der Hypertension, bläulichen Striae am Abdomen, Polycythaemie, Leucocytosis, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Schwindel kann einen Durchmesser von 2 cm haben (Möhling) und wiederum kann solch ein Adenom die ganze Hypophyse einnehmen wie bei Simmonds ohne jegliche Zeichen von Cushingscher Krankheit. Dem steht als Gegenstück gegenüber das minimale Adenömchen bei Kraus mit vollentwickeltem Krankheitsbild und nach Cushings Versuch kann ein großer Teil seiner Symptome lediglich durch vermehrte Bildung von Vorderlappenhormon hervorgerufen werden. Crooke und Rasmussen fanden in Cushingfällen regelmäßig hyaline Veränderungen der Basophilen, die jedoch Kraus bereits 1914 als hyaline Kolloidablagerung beschrieb. Die einigermaßen gesicherten Fälle der Cushingschen Krankheit hat Menzel in einer Tabelle zusammengefaßt.

Diese Unklarheit der Krankheitsgenese erfährt einen weiteren verwirrenden Zusatz: Konnte schon jedes der obligaten Symptome fehlen (Menzel) und die endokrinen Organe sich allein durch das Senium in Anpassung an die neubedingten Verhältnisse verändern (Raab), so fanden sich in einigen Cushingfällen Adenome nicht chromophilen Charakters. Kleine chromophobe Adenome stellen einen nicht seltenen Nebenbefund, wie schon erwähnt, in der Hypophyse dar und weit größere Hauptzellenadenome entfalten keine spezifischen Wirkungen. Menzel beschreibt das Vorkommen eines Adenoms aus Krausschen „fetalen" Zellen mit Cushingschem Syndrom. Reichmann fand am unteren Pol des Hypophysenvorderlappens eine Geschwulst aus in der Hauptsache primitiven Hauptzellen, die in der Umwandlung in Eosinophile waren, während Horneck ein eosinophiles Adenom bei Morbus Cushing findet. Wieth und Pedersen nennen einen Tumor von nicht granulierten Elementen, im Falle „Miß L." von Cushing ist von basophilem Charakter des „Large invasive tumor" nichts erwähnt. Kraus, Mooser, Leyton finden überhaupt keine Veränderung der Hypophyse, nur letzterer fand einen Thymustumor mit Lungenmetastasen. Ein basophiles Adenom der Nebenhypophysen in diesen Fällen anzunehmen, ist nach Kraus nicht berechtigt, da ein solches

noch nie beschrieben wurde. Menzel schreibt hierzu: „Vielleicht aber braucht der Anstoß zur Bildung des von Cushing beschriebenen Symptomenkomplexes nicht immer von den basophilen Zellen auszugehen."

Hat man also für die beiden sezernierenden Elemente des Vorderlappens der Hypophyse spezifische Funktionen gefunden und für Hyperplasie oder Adenome einer dieser Epithelienarten ein bestimmtes Krankheitsbild festzulegen versucht, so sah man doch immer wieder Unklarheiten, die großenteils bedingt waren durch Symptome, die man sonst bei Krankheiten anderer Organe und inkretorischer Drüsen kennt. Dies ist leicht verständlich aus der Anschauung Zondeks von der Störung eines inkretorischen Gleichgewichts. Dazu kommt noch die handgreifliche Veränderung innerer Organe bei der Akromegalie, die sog. Splanchnomegalie. So zeigt die Schilddrüse bei eosinophiler Hypersekretion häufig knotige oder diffuse Struma mit kolloider Degeneration, Atrophie des Parenchyms und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes (Kraus). Morbus Basodowi ist als Syndrom nicht selten. Zondek beschreibt eine 39jährige Patientin mit basedowschen Erscheinungen und Akromegalie. Es wurde Hypophysentumor festgestellt. In manchen Fällen findet man das vegetative Nervensystem gesteigert erregbar und zwar sowohl bei Fällen mit Basedowkomplikation als auch bei reinen akromegalen Fällen. Nach einigen Autoren ist der Grundumsatz erhöht. Untersuchungen von Löwy und Zondek konnten in drei Fällen von schwerer Akromegalie und einem Fall mit besonders großem Hypophysentumor jedoch nur normale Werte des Erhaltungsumsatzes feststellen. Dagegen mußte Zondek ein Hochschnellen der Grundumsatzwerte feststellen nach Auskratzung des Tumors von der Nase aus. Die subjektiven Beschwerden besserten sich für die ersten Monate. Er nimmt eine starke Reizwirkung auf das Stoffwechselzentrum bei der Operation an. Auch Tachykardie fand man bei Basedowscher Komplikation. Gaebler bemerkte bei seinen Versuchen eine starke Vermehrung der Wärmeerzeugung mit gesteigerter Atmungsfre-

quenz und Atemtiefe. Die starke Wärmereaktion (gesteigerte Fettverbrennung infolge Erniedrigung des respiratorischen Quotienten) war ebenso rasch wie nach intravenöser Zufuhr von Thyroxin. Er betont, daß sie nicht durch Verunreinigung der Wachstumsextrakte mit dem thyreotropen Faktor bedingt ist. Andererseits sind myxödematöse Symptome nicht selten mit akromegalen Erscheinungen verbunden, wie umgekehrt myxödematöse Patienten akromegale Züge aufweisen können. Wiederum beschreibt Zondek eine 62jährige Myxödematosa mit Verdickung der Nase, Schwellung der Lippen, Vergrösserung der Zunge sowie Auftreibungen der Hände und Füße, also Erscheinungen, die durchaus an Akromegalie denken ließen. Die Patientin starb an einer interkurrenten Krankheit. Die Obduktion ergab keinerlei Veränderung der Hypophyse. Zondek nimmt an, daß es hier auf Grund der Unterfunktion der Thyreoidea zu einem relativen funktionellen Uebergewicht der glandulären Hypophyse gekommen war (s. auch das oben bei der Aetiologie der Adenome Gesagte).

Die Glandula pinealis findet sich nicht selten bei Akromegalie vergrößert (E. J. Kraus), ebenso die Epithelkörperchen, welche auch durch Injektion der aus der Hypophyse gewonnenen parathyreotropen Substanz vergrößert werden sollen (Anselmino, Hoffmann und Herold). Auch die Thymus ist oft hyperplastisch, wie auch Zondek Tymushypertrophie für die Aetiologie und Pathogenese der Akromegalie und des Gigantismus verantwortlich machen will.

Von den Stoffwechselerscheinungen erklärt sich vieles aus dem übertriebenen Wachstum bei eosinophiler Hypersekretion, so die häufig abnorme Eßlust seltsamerweise mit Neigung zu Obstipation. Harnsäurestoffwechsel wurde von Falta und Nowazinski untersucht. Endogene Harnsäureausscheidung ist doppelt so groß wie normal. Der Grund liegt wohl in der vermehrten Zellkernsubstanzmasse. Der erhöhte Gewebsaufbau bringt als Folge den Nachweis der N-Retention. Stickstoffhaltige, fett- und aschenfreie Gewebe werden durch das Hormon spezifisch beeinflußt (Evans), Goldzieher und Gordon fanden bei einigen

Hypophysentumoren Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung kleiner Eiweißmengen. Gäblers Versuche an Hunden mit Wachstumshormon (Antuitrin-G) ergab infolge der herabgesetzten Harnstoffausscheidung einen sofortigen und deutlichen Abfall des Harnstickstoffs, zweifellos zurückzuführen auf eine Speicherung in den Geweben. Tannhauser und Curtius sowie E. J. Kraus fanden den minimalen Eiweißverbrauch erhöht. Moraczewsky u. a. beobachteten Retention von Chlor, Kalk und Phosphor. Nach Teel und Cushing ist eine weitere unmittelbare Wirkung der Wachstumshormonpräparate der deutliche Anstieg der Wasseraufnahme und -ausscheidung, also primäre Polydipsie, wie sie auch Zondek als nicht selten bezeichnet. Störungen des Zuckerstoffwechsels wurden häufig bei Akromegalie genannt. Nach Berblinger wurde in 25 % der Fälle Glycosurie, in 11 % Diabetes mellitus beobachtet. Neigung zu alimentärer Glycosurie ist nicht selten. Nach Zondek ist wie bei Morbus Basedow die Toleranzgrenze für Zucker herabgesetzt, während der Blutzucker keine Besonderheiten bietet. Brugsch versuchte einen hypophysären Typus des Diabetes mellitus aufzustellen und Cushing glaubt ebenfalls an einen solchen Diabetes ohne erkennbare Veränderung des Pankreas (s. auch Koopmann). Verron stellt in drei Fällen Unterbrechung des Stiels fest bei jedoch mangelhafter Untersuchung des Pankreas (E. J. Kraus). Kraus, Hetzel und Reisinger glauben an eine Schädigung des antagonistischen Inselapparates durch das spezifische eosinophile Sekret. So versuchte Geiling mit Erfolg Insulinüberdosierung mit Hinterlappenpräparaten zu bekämpfen und auch Best stellte eine diabetogene Substanz als Antagonist des Insulins in seinen Versuchen fest. Evans und Houssay berichteten 1932 unabhängig voneinander über Erzeugung von Hyperglycaemie und Glycosurie bei normalen Tieren durch Injektion von Vorderlappenextrakten. Gagel und Mahoney stellten Hypoglykaemie bei Hunden nach Durchtrennung des Hypophysenstiels fest. Die Bauchspeicheldrüse ist entsprechend der Splanchnomegalie meist vergrößert, durch Bindegewebswucherung oft sklerosiert und zeigt in den mit Glycosurie

und Diabetes einhergehenden Fällen und in solchen ohne offensichtliche Zuckerstoffwechselstörung hydropische Degeneration, Atrophie und Verminderung der Inseln, kurz Zeichen der verminderten Funktion des Inselapparates (E. J. Kraus). Dies fanden auch Weichselbaum und Steiger. Doch braucht trotz dieser Schädigung nicht immer Glycosurie auftreten, wie E. J. Kraus und Reisinger an Hand zweier Fälle zeigen konnten.

An den Nebennieren sind sowohl Rinde wie Mark hyperplastisch bei eosinophiler und basophiler Hypersekretion, während umgekehrt bei Addisonscher Erkrankung nach Kraus unspezifische Erscheinung von Chromophilenverminderung und Hauptzellenvermehrung nebst cirrhotischen Erscheinungen auftreten. Vielleicht hängen hiemit die bei Akromegalie beobachteten Bindegewebswucherungen speziell in den sympathischen Ganglien und sympathischen Nerven zusammen. Doch findet man diese Wucherungen auch in den spinalen Nerven und im Bindegewebe der meist atrophischen Muskulatur und im Corium der Haut mit Bildung von Fibromen, Warzen, gelegentlich Komedonen und Akne. Ebenso beschreiben Klebs Vergrößerung des Gehirns und Cagnetto Vergrößerung des Rückenmarks besonders des cervikalen Teils mit Vermehrung der weißen Substanz, an der jedoch außer dem Stützgewebe auch Nervengewebe beteiligt war. Mc. Bride führt Syringomyelie als Folgeerscheinung bei Akromegalie an. Die Veränderung kann man also noch zur allgemeinen Weichteilverdickung und besonders zur Splanchnomegalie, also typischen Akromegaliesymptomen, rechnen. Inwieweit der Befund Pribrams von Raynaudscher Gangrän bei einer tumorartigen Veränderung des Hirnanhangs hier erwähnt werden darf, läßt Berblinger dahingestellt.

Zondek streitet der Nebennierenexstirpation oder dem Schwund des chromaffinen Gewebes der Nebenniere eine Akromegalie auslösende Rolle nicht ab. Daß Beziehungen zur Nebenniere bei der Hypophyse vorhanden sind, geht aus dem bei der Cushingschen Krankheit Erwähnten hervor. Man findet Blutdrucksteigerung wie Blutdrucksenkung auch bei eosinophiler Hypersekretion.

Zu erwähnen ist noch Hyperplasie des lymphatischen Apparates. Vergrößerung des Herzens und der sonstigen inneren Organe gehört zum typischen Symptomenkomplex der Akromegalie. Ebenso sind Bilder ähnlich der Arthrosis deformans auf Grund des wiedereinsetzenden Knorpelwachstums und der enchondralen Verknöcherung (Erdheim) in diesen Komplex zu zählen. Wieweit der Körper unter dem Einfluß des Wechselspiels der Inkrete steht, zeigt die Tatsache, daß bei basophiler Hypersekretion gesteigerte Empfänglichkeit für Infektionen bei hoher natürlicher Resistenz gefunden wurde und bei Akromegalie eine große Anfälligkeit für Tuberkulose und Rheumatismus besteht (Höring). Bei Krebskranken findet sich ziemlich regelmäßig eine Strukturveränderung des Hirnanhangs. Man sieht Hauptzellenvergrößerung, doch niemals in dem Umfang wie bei Gravidität. Wyeth stellte an 80 Krebskranken Erhöhung der Eosinophilenzahl des Vorderlappens fest. Close fand bei 39 Adenomen 44 % mit Karzinom anderer Drüsen, über 50 % mit Adenom der Prostata, Karzinom des Pankreas, des Rektums und der Bronchien vergesellschaftet. Meessen findet außerdem in einigen Fällen von Krebs und Tuberkulose erhöhte Einwanderung von basophilen Zellen in den Hinterlappen bei normalen, eher erniedrigten Blutdruckwerten. Außerordentlich schnelles Sarkomwachstum erklärt er durch reichliches Ausschütten von Wachstumshormon. Weitere Berichte bei K. Katz und H. Druckrey. In den Fällen von Muth und Berblinger (bei Männern 24 Krebse, 4 Sarkome, 2 Myelome, bei Frauen 13 Krebse, 1 Ovarialsarkom) standen in 50 % die Hauptzellen an erster Stelle. Hofbauer schiebt direkt der Hypophyse die Schuld am Cervixkarzinom der Frau zu, da ein kausales Verhältnis der Hypophyse zur hyperplastischen Endometritis so gut wie feststeht, ebenso glaubt er auch einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Mammakarzinom nicht von der Hand weisen zu dürfen.

Die bisher beschriebenen Symptome waren ausgelöst durch eine erhöhte Funktionsleistung der Adenome oder der hyperplastischen Hypophyse in Beschränkung auf ein bestimmtes Hormon. Gleich-

gewichtsstörung des Inkretapparates kann aber auch dadurch auftreten, daß ein Inkret aus dem Ring der Hormone ausfällt.

Die Tatsache, Akromegalie und Hypogenitalismus, mußte schon des öfteren gestreift werden. In 36,4 % der Fälle von Akromegalie findet sich genitale Dystrophie (Kreutzfeld). B. Fischer hält diese Zahl noch für zu niedrig. Davidoff gibt in 73 % Amenorrhoe an, Libido, Menstruations-, Konzeptionsfähigkeit wird manchmal frühzeitig, oft auch erst nach Jahren bei Frauen aufgehoben. Fälle, in denen akromegale Frauen geboren haben, sind in der Literatur kaum mitgeteilt (Zondek). Libido und Potenz pflegt beim Manne auch früher oder später zu erlöschen. Das äußere Genitale braucht nicht zu atrophieren, die spezifischen Geschlechtsmerkmale können sogar stärker als sonst hervortreten. Bei der Frau kann virile Behaarung vorhanden sein, wie auch beim Mann Hypertrichosis beobachtet wird. Doch bleibt nicht ausgeschlossen, daß sowohl Nebennieren wie Hypophyse an der Veränderung des Haarkleides Schuld tragen. Anatomisch findet man nach E. J. Kraus in den späteren Stadien der Krankheit Atrophie der Hodenkanälchen, zum Teil auch der Zwischenzellen, an den Ovarien zystische Degeneration, Schwund der Primordialfollikel, Aufhören der Bildung der Graafschen Follikel (Tandler und Groß, Reinhardt und Kreutzfeld, E. J. Kraus u. a.). Auch bei Frühakromegalie wurde Hypoplasie der Keimdrüsen und der Geschlechtsteile beobachtet (Schultze und B. Fischer u. a.). Falta nimmt an, daß von der Hypophyse aus die beiden biologischen Einheiten der Keimdrüsen in verschiedenem Sinne beeinflußt werden und zwar so, daß die gesteigerte Tätigkeit der Hypophyse bei Akromegalie die Tätigkeit der interstitiellen Drüse anrege, welche die Generationsdrüse zunächst auch steigere, um sie jedoch alsbald stark zu hemmen. Nimmt man jedoch mit Berblinger die Sekretion des gonadotropen Hormons als von den basophilen Zellen ausgehend an, so erscheint einem die Richtigkeit dieser Ansicht unwahrscheinlich, da es sich bei der Akromegalie doch um eine Ueberfunktion der eosinophilen Epithelien handelt. Mehr plausibel erscheint uns die Ansicht Erdheims. Er bezieht die Keimdrüsenatrophie auf Schädigung des Vorder-

lappens durch das Adenom. Die Eosinophilie ist lediglich für die Akromegalie verantwortlich. Dem stimmen auch Berblinger und Henderson bei: Genitale Dystrophie kann sowohl bei kleinen, rein intrasellar gebliebenen, wie bei extrasellar weiterwachsenden Adenomen aus eosinophilen Epithelien vorkommen durch Verdrängung der Basophilen. Es kann demnach dies Bild auch auftreten bei einem verdrängend wachsenden Hauptzellenadenom oder sonstigen Gewächsen und Störungen, die isoliert die Basophilen treffen. Es muß berücksichtigt werden, daß auch Läsion des Zwischenhirns Keimdrüsenveränderung hervorruft, auf welche Tatsache später noch eingegangen wird. Kraus erwähnt dazu noch die Bedeutung des Alters des Individuums. Es soll die Genitalstörung um so stärker hervortreten, je jünger und unentwickelter der Mensch zu der Zeit ist. „Es scheint daher nicht verwunderlich, wenn immer wieder Fälle beobachtet werden, in denen die Genitalstörung nur angedeutet erscheint oder auch gänzlich fehlt." Werden die Eosinophilen isoliert zerstört, so müßte es zu einem Krankheitsbild kommen, das gerade das Gegenstück zur Akromegalie darstellen muß. Dieses Bild, der sog. Akromikrie, wurde von Brugsch in einem Falle klinisch beobachtet, ohne jedoch durch den Sektionsbefund belegt zu sein. Es fand sich Akrocyanose, Amenorrhoe, Polyurie und den akromegalen Veränderungen angeblich entgegengesetzte Umbildungen an den Weichteilen und Skeletteilen der Akra, sonst zeigte sich noch Haarausfall, Kopfschmerzen, Aufhören der Menstruation, Druckschmerzhaftigkeit an den Fingern und Zehen, Kleinwuchs, Mikrocephalie. Tritt diese Störung schon in der Wachstumszeit ein, so muß es analog dem Gigantismus zum Zwergwuchs kommen. Aschner konnte dies an jungen Hunden zeigen, denen er die Hypophyse entfernte. Die Tiere zeigten die hochgradigsten Wachstumsstörungen. Zondek schreibt: „Wir wissen wohl, daß eine Anzahl hormonaler Drüsen von größtem Einfluß auf die allgemeinen Wachstumsvorgänge sind (Hypophyse, Thyreoidea, Thymus, Nebennieren, Zirbeldrüse u. a.), ohne daß wir aber zur Zeit sagen können, auf welche klinischen Typen sich ihr Einfluß ausdehnt. Auf der andern Seite besteht kein Zweifel, daß ungünstige äußere Be-

dingungen, ferner Infektion und Intoxikation (z. B. Tuberkulose, Lues, Alkoholismus), in der Jugend durchgemachte zerebrale Leiden (Hydrocephalus, Mongolismus, Mikrocephalie u. a.), kurz eine Reihe verschiedener ätiologischer Faktoren verkümmertes Wachstum zur Folge haben können."

Als milde Form wird man den sog. Infantilismus bezeichnen können, doch wird man als anatomische Grundlage nicht den Vorderlappen schädigende Gewächse erwarten dürfen und überhaupt bei dem passageren Charakter der Wachstumshemmung kaum destruktive Prozesse vermuten wollen (Berblinger). Solche Störungen führen vielmehr weiter über diese milde Form des Zwergwuchses (Zondek) zu dem sog. proportionierten Zwergwuchs, wie ihn Paltauf beschrieb, wenn auch Rößle das Vorhandensein eines wirklich proportionierten Zwergwuchses bestreitet. Die Zwergwuchsbilder werden je nach Eintritt der Hypophysenstörung in der Wachstumszeit verschieden sein, also am stärksten ausgeprägt bei ganz frühem Eintritt der Störung. Auf Grund sorgfältiger Untersuchungen behält das Skelett bei dem hypophysären Zwergwuchs meist völlig kindliche Proportionen, die Epyphysenfugen bleiben offen, das Genitale bleibt hypoplastisch, die sekundären Geschlechtsmerkmale, besonders der Bartwuchs, fehlen in der Regel völlig. Stets bestehen schwere Veränderungen der Keimdrüsen, doch sind meist merkwürdigerweise männliche Individuen befallen. E. J. Kraus meint, daß die Hodenentwicklung auf der Stufe stehen bleibe, die dem Alter entsprach, in dem die Störung eintrat. Sternberg hält die Hodenatrophie für einen unabhängigen Prozeß und als Teilerscheinung des Infantilismus. Priesel glaubt, daß die Hypoplasie des Hodens in der Anlage gegeben sei, zumal der meistvorhandene Hypophysengangstumor in gewissem Sinne als Ausdruck einer Entwicklungsstörung anzusehen ist. Die Intelligenz ist häufig etwas zurückgeblieben, doch sind die Individuen in der Lage, ihre sozialen Aufgaben zu lösen (Zondek). Schilddrüse und Nebennieren sind klein und vielfach atrophisch, die Epithelkörperchen zeigten in einem Falle jedoch Hyperplasie (Priesel). Manchmal tritt Fettsucht hinzu, was auch Aschner bei seinen Ver-

suchen feststellen konnte. Zondek findet bei hypophysärem Zwergwuchs bisweilen Hervortreten von Merkmalen frühzeitigen Alterns. Die Haut hängt in solchen Fällen in schlaffen Falten und ist fettlos. Die Zeichen der präsenilen Involution sind wie die Wachstumsanomalien an Veränderungen im Bereiche des Vorderlappens gebunden. Dies erscheint besonders bemerkenswert, da Raab in einer Arbeit die Symptome des Morbus Cushing mit seiner basophilen Hyperplasie und Adenom der Hypophyse mit den Symptomen des Alterns vergleicht und in senilen Hypophysen eine Zunahme der Basophilen feststellt, während Berblinger und Erdheim die Nanosomia pituitaria mit den obigen Alterssymptomen als Folge einer Hypofunktion des ganzen Vorderlappens darstellen. Für geringe Grade von Hypophysenschädigung glaubt Erdheim lediglich eine Verzögerung des Längenwachstums und Hinausschieben des Fugenschlusses annehmen zu können. Erdheim teilt die Nanosomia pituitaria in drei Unterformen ein, nämlich in eine Nan. pit. congenitalis, welche bisher jedoch autoptisch noch nicht nachgewiesen wurde, in eine Nan. pit. infantilis und in eine Nan. pit. tarda. Die Nanosomia pituitaria tarda erklärt sich Erdheim so, daß die im Stiel oder Trichter sitzende Geschwulst, also eine extrasellare Ausbreitungsweise erst in der späten Kindheit die Gehirnbasis, sowie die Hypophyse schädigt und daß letztere eigentlich nur indirekt betroffen wird, sodaß sich nun eine Wachstumsverzögerung einstellt, die sich unter gewissen Umständen späterhin sogar ausgleichen kann. Es kann aber auch die direkte Funktionseinschränkung des Vorderlappens zum Kleinwuchs führen und weiterhin von der später zu beschreibenden Dystrophia adiposo-genitalis gefolgt sein. Wie hier von Erdheim ein Hypophysengangstumor als Ursache angenommen wird, so sind es tatsächlich meist solche Gewächse, welche den hypophysären Zwergwuchs verursachen. Angebliche Teratome bei Benda, Kon und Nonne und seltene Prozesse wie Embolie (Simmonds) oder Entwicklungsstörung in der Hypophyse (Priesel), auch bloß Hypoplasien können ebenfalls die Schuld tragen. Berblinger läßt in seinem Fall sogar nur Unterbrechung des Hypophysenzwischenhirnsystems

pituitäre Nanosomie verursachen. Daß Adenome kaum als Ursache des Zwergwuchses angegeben werden, liegt am Alter der Patienten zur Zeit des Wachstums und der Ausdehnung der Geschwulst, die ja fast stets die ganze Hypophyse zur Atrophie zerdrückte in den Fällen von Nanosomia pituitaria. Meist treten ja auch die Adenome erst zwischen dem 20. und 30. Jahr auf. Berblinger nimmt an, daß reine Hauptzellenadenome oder Hypophysengewächse aus Zellen von indifferentem oder embryonalem Typus im Einzelfalle von pathogenetischer Bedeutung sein können, wenn nur durch sie die Zahl der Chromophilen erheblich reduziert wird. Dabei kann es sich um klinisch nicht in Erscheinung tretende Geschwülste handeln, sodaß von Infantilismus abgesehen, andere hypophysäre Zeichen ganz in den Hintergrund treten. Also lediglich feststellbar nur Kleinwuchs, infantile Körperproportion, genitale Entwicklungsstörung. Ueber die Entstehungszeit solcher verdrängender nicht sekretorisch tätiger Adenome waren in der Literatur keine Angaben zu finden, doch erinnern wir an die Abhandlung bei Frühakromegalie.

Diese Krankheiten, Genitalatrophie, Morbus Brugsch und proportionierter oder infantiler Zwergwuchs wurden bedingt lediglich durch Störung des Hypophysengewebes, sei es durch Druck eines Adenoms oder sonstiger Tumoren wie Hypophysengangsgeschwülste, Cysten der Pars intermedia, krebsige Entartung von Epithelresten oder auch Metastasen sonstiger Geschwülste oder durch Nekrose, Entzündungen spezifischer und unspezifischer Art (Nonne) und Embolie (Simmonds). In diesen Fällen brauchte die Schädigung nur auf den Vorderlappen beschränkt zu sein.

Im folgenden gehen die Meinungen stark auseinander, indem die einen eine reine Hypophysenstörung annehmen, andere wiederum eine Beteiligung des Zwischenhirns oder Störung des Zwischenhirn-Hypophysensystems.

Schon bei der Nanosomia pituitaria stellte Rößle eine dyscerebrale Genese in die Diskussion und auch Berblinger schreibt: der Wachstumsstoff mag in seiner Wirkung vom Zwischenhirn unabhängig sein; das gilt nicht für andere Inkrete des Vorderlappens. Die Bildung des Wachstumshormons kann

dagegen in gleicher Weise wie die der anderen Hypophyseninkrete von nervösen Erregungen aus beeinflußt werden, welche von den Zwischenhirnzentren durch die den Stiel und den Hinterlappen durchziehenden Nerven zur Adenohypophyse gelangen.

Vorhandensein von Fettsucht wurde schon beim Zwergwuchs erwähnt und auf den Versuch Aschners hingewiesen, doch gehört dieses Symptom nicht zum klinischen Bilde des infantilen Zwergwuchses (Berblinger), wenn auch das Auftreten von Fettsucht vor Abschluß des Wachstums Zeichen einer Wachstumshemmung erkennen lassen muß. So erwähnt Bartels einen 21jährigen Mann, der sich bis zum 14. Lebensjahr normal entwickelte, dann im Wachstum stehen blieb und an allgemeiner Fettsucht erkrankte. Die Geschlechtsteile waren infantil, die Körperbehaarung sehr dürftig. An Stelle des Infundibulums fand sich ein kirschkerngroßer Hypophysengangstumor. Auch in den Fällen von Nazari, Zöllner und Uhthoff war Wachstumshemmung mit Fettsucht vergesellschaftet. E. J. Kraus zitiert diese Angabe unter Hinzufügen eines eigenen Falles von Zwergwuchs mit hochgradiger Fettsucht, bei dem sich anatomisch Hypoplasie der rechten Großhirnhemisphäre, Mikrogyrie der rechten Insula Reili und Bildungsanomalien verschiedener Gehirnwindungen fanden, außerdem hochgradige Hypoplasie der Hypophyse, wobei besonders der nur mikroskopisch erkennbare Hinterlappen betroffen war. Der Vorderlappen zeigte in erster Linie eine auffallende Armut an eosinophilen Zellen und ein kleines basophiles Adenom.

Ebenfalls findet sich die Fettsucht auch in einigen Fällen von Akromegalie und ist meist mit genitaler Dystrophie verbunden. Wir haben also die Erscheinung der Dystrophia adiposogenitalis (nach der Bezeichnung Bartel's). Auf den Zusammenhang mit der Hypophyse hat zuerst Fröhlich hingewiesen, da die Krankheit häufig bei Geschwülsten der Hypophyse und der Hypophysengegend gefunden wurde. Daher der Name Fröhlichscher Typus der Dystrophia adiposogenitalis. In solchen Fällen soll nach Erdheim und Smith Läsion der Zwischenhirnbasis durch den Tumor die Fettsucht bedingen. Ihnen stimmt Raab

bei. Nach ihm kommt es am ehesten zur Fettsucht in den Fällen, in denen der Hypophysentumor solche Ausmaße annimmt, daß er auf das Zwischenhirn drückt. Doch gibt es viele Fälle von Akromegalie mit großem Hypophysentumor ohne Fettsucht. Nach E. J. Kraus bestehen wohl Umstände, welche bei Akromegalie die Fettsucht verhindern, ebenso wie nach demselben Autor die zur Kachexie, wie später zu besprechen, führende Vorderlappenschädigung dem Zustande der Fettsucht entgegenwirken soll, sodaß in den meisten Fällen das Bild der Fettsucht nicht zur Entwicklung kommen kann. Doch geht nach Gottlieb die Fettgewebsentwicklung bei kachektischen Zuständen meist nicht zurück. Es gibt auch Fälle von weitgehender Zerstörung und völligem Untergang des Zwischenhirnbodens ohne Erscheinungen, welche die Dystrophia adiposogenitalis kennzeichnen. E. J. Kraus erklärt dies so, daß in solchen Fällen eine beträchtliche Atrophie des Pankreas besonders der Langerhansschen Inseln vorliegen müsse und die dadurch bewirkte Herabsetzung der Kohlehydrattolleranz die Entwicklung der Fettsucht verhindere. In ihren Versuchen sahen jedoch Bailey und Bremer bei Hunden nach isolierter Zerstörung des Tuber cinereum eine mit Genitalatrophie einhergehende Kachexie, sowie Dystrophia adiposogenitalis. Aschner gelang es mit Hilfe eines künstlich geschaffenen Tumors (Deponieren von Fremdkörpern) den Zwischenhirnboden handschuhförmig einzustülpen. Er erzeugte damit Fettsucht, Hemmung des Wachstums (s. Rößler) und der Genitalentwicklung, ähnlich wie nach Hypophysenexstirpation. Dasselbe fand er nach Verletzung des Zwischenhirns bei intakter Hypophyse. Es geht daraus hervor, daß ein Verlegen der Genitalregulation lediglich in die Hormone der basophilen Zellen nicht endgültig bewiesen ist und daß man zumindest ein Zusammenspiel dieser Hormone mit dem Zwischenhirn annehmen muß, zumal genitale Atrophie bei erwachsenen Tieren durch totale Hypophysenexstirpation nicht zu erreichen ist. Aschner verlegt ein Eingeweide- und Stoffwechselzentrum ins Zwischenhirn und setzt es in Korrelation zur Hypophyse. Bei Fettsucht soll dabei eine Unterfunktion dieser Drüse vor-

liegen. Weiter deuten auf die Wichtigkeit des Zwischenhirns bei Dystrophia adiposogenitalis die Beobachtungen hin, bei welchen dieses Krankheitsbild nach den verschiedensten Erkrankungen dieses Teils auftrat wie Hydrocephalus, wobei jedoch E. J. Kraus annimmt, daß der langbestehende Hirndruck zur strumösen Veränderung der Adenohypophyse führt, wenn Stiel und Zwischenboden dabei nicht zerstört werden (s. o.), Angaben, welche von Berblinger im wesentlichen bestätigt werden, ferner Traumen, Lues, eitrige und seröse Meningitis, bei Kindern besonders im Anschluß an Kinderlähmung. Zu erwähnen ist hier auch die nach Biedl und Laurence benannte Krankheit, eine Fettsucht, welche nach Julius Bauer häufig familiär auftritt und in einer Entwicklungshemmung des Zwischenhirns besteht. Auch Rahlfs fand familiäres Auftreten bei drei Brüdern im Alter von 16, 18 und 20 Jahren, doch handelte es sich nach seiner Darstellung um eine Dystrophia adiposogenitalis pituitaria. Ueber Veränderungen am Hirnanhang bei dieser cerebralen Fettsucht ist nichts bekannt (Berblinger). Doch untersuchten Reilly, W. A. und Lisser, H. 4 Fälle von Laurence-Moon-Biedlscher Krankheit neben tabellarischer Zusammenstellung von 73 Fällen der Weltliteratur und fanden bei ihren eigenen Fällen auf Schilddrüsen- und Hypophysenbehandlung hin Abnahme des Körpergewichts und Besserung des Sehvermögens. Es dürfte hiermit die rein cerebrale Genese dieser Krankheit doch sehr fraglich werden. Immerhin fand Guizetti bei 12 Frauen mit Fettsucht nicht vom Fröhlichschen Typ im Alter von 44 bis 80 Jahren keine Veränderungen der Hypophysen, während Müller, M. bei 20 Fällen von schwerer Adipositas 60 % Adenome fand und bei Kontrolluntersuchungen an 20 Fällen mit normalem Gewicht oder schwerer Gewichtsverminderung 10 %. Bei einem Adipösen handelte es sich um ein basophiles Adenom, in zwei weiteren Fällen um ein atypisches basophiles Adenom. Nach B. Fischer ist die Fettsucht bedingt durch Schädigung des Hinterlappens und Infundibulums durch den Hypophysentumor, nach Gottlieb durch Verlegung der von der Hypophyse zum Zwischenhirn ziehenden Sekretbahnen. Spiegel läßt die Stoffe

der Adenohypophyse durch die Neurohypophse und den Stiel zum Zwischenhirn wandern und von dort aus dem epithelialen Teil der Drüse durch die Pars nervosa hindurch erregende Impulse zusenden. Eine selbständige inkretorische Aufgabe wird von Berblinger und Biedl dem Hinterlappen nicht zugeschrieben. Ersterer bezeichnete es als falsch, wenn Schüller wie B. Fischer die Schädigung des Hinterlappens für die Dystophia adiposogenitalis verantwortlich macht. Eine „gliöse Hyperplasie" im Hinterlappen und Stiel wird von Eberts für die starke Eierstocksatrophie und fehlende Scham- und Achselbehaarung bei einer 49jährigen Frau verantwortlich gemacht (Klimax!). Nach Berblinger macht eine gliöse Hyperplasie nicht ohne weiteres eine funktionelle Unterbrechung des Hypophysenzwischenhirnsystems wahrscheinlich. Außerdem soll eine völlige Aufhebung der Verbindung Hypophyse-Zwischenhirn eher eine hypophysäre Kachexie bewirken, wie später zu besprechen ist. Doch spricht Berblinger einer Störung des Zusammenhangs Hypophyse-Zwischenhirn nicht gänzlich die Schuld an Dystrophia adiposogenitalis ab und nimmt eine Schädigung der Korrelation zwischen Hypophyse und Regio subthalamica an, wie Fälle von basaler luetischer Meningitis, Gumma der Adenohypophyse, Ekchymosen, Encephalitis mit Uebergreifen auf den Stiel zeigen. (Primäre Entzündungen der Neurohypophyse und des Stiels sind Ausnahmen.) Der Auffassung Biedls, daß die Akromegalie Züge der Fettsucht erlangt, wenn die Geschwulst des Vorderlappens den „Zwischenlappen" in seiner Funktion einschränkt, tritt E. J. Kraus entgegen mit dem Hinweis auf die vielen Fälle von Akromegalie, in denen auch dieser Teil zerstört ist und trotzdem keine Fettsucht besteht, abgesehen davon, daß es durchaus nicht erwiesen ist, daß dieser Abschnitt der Hypophyse überhaupt einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel hat. So fand auch Berblinger die Pars intermedia durch Krebsgewebe vollständig zerstört ohne die begleitenden Zeichen der Dystrophia adeposogenitalis, d. h. ohne Ausfall einer als selbständiger Drüsenteil zu bewertenden Stoffwechseldrüse. Solche Befunde weisen außerdem darauf hin, „daß die Hormone im Vorder-

lappen gebildet werden und daß sie, wenn sie zum Teil auch physiologisch den Weg durch den Hypophysenstiel zum Zwischenhirn einschlagen, unter besonderen Bedingungen alle unmittelbar in das Blut übertreten und von da aus wirksam werden können" (Berblinger). Besonders sprechen hierfür die Fälle von Krebsmetastasen im Hinterlappen und der Grenzzone mit Ausdehnung in den Hypophysenstiel ohne Veränderung des Hypophysenvorderlappens und der Pars tuberalis und ohne die Zeichen der Dystrophia adiposogenitalis. Aschner fand bei seinen Experimenten „Fettsucht bei bloßer Exstirpation des Vorderlappens, aber niemals bei bloßer Exstirpation des Hinterlappens, an welchem ja der größte Teil der Pars intermedia haftet". K. Gottlieb hat 1921 in einer Zusammenstellung von 87 Fällen 58 sicher als Dystrophia adiposogenitalis festgestellt. Eine weitere Casuistik findet sich bei Hartoch 1928. Es waren Veränderungen der Hypophyse und der Hypophsengegend zu finden. Gottlieb sah isolierte anatomische Veränderungen der Adenohypophyse ohne Tumorsymptome. Die Fälle zeigen, „daß auch bei einer lediglich auf die Hypophyse beschränkten anatomischen Veränderung die klinischen Merkmale der Dystrophia adiposogenitalis ausgeprägt sein können" (Berblinger). Meist fanden sich Adenome, aber auch andere Gewächse, daneben Blutungen, Sklerose und mangelhafte Reife des Vorderlappengewebes. Es ist auffallend, daß trotz der geringen Ausdehnung der Gewächse die Zeichen der Dystrophia adiposogenitalis vollkommen vorhanden sein können. Ob deshalb mit der Annahme einer durch Verdrängung des Vorderlappensparenchyms bewirkten Einschränkung der Drüsentätigkeit die pathogenetischen Faktoren vollständig erfaßt sind, ist fraglich, da ja auch eine Cyste zwischen den beiden Anteilen der Hypophyse oder Hypoplasie des Organs die Fröhlichsche Krankheit erzeugen kann (Berblinger). Fehlen von Resorptionserscheinungen an den Knochenteilen der Sella und Vorhandensein der Zeichen von Dystrophia adiposogenitalis bei einem Vorderlappenadenom aus nicht eosinophilen Zellen schließen wohl ebenfalls eine Erklärung der Krankheit durch Druckschädigung des Zwischenhirns aus. Es sprechen also

einige Beobachtungen (s. auch Herrmann) für Entstehung der Dystrophia adiposogenitalis auch ohne direkte Störung der nervösen Zentren am Zwischenhirn und vielleicht würden diese verschiedenen Befunde in der Ansicht Berblingers eine Erklärung finden, daß die Zentren des Zwischenhirns unter dem Einfluß der Hypophyse stünden und diese wiederum die Hypophyse beeinflussen, sodaß also Störung einer dieser Faktoren Störung der anderen zur Folge haben müßte. Der Ansicht Erdheims entspräche dies, wenn er für den Typus Fröhlich endokrin-cerebrale Genese annimmt, also Beteiligung der eingeschränkten Vorderlappenfunktion an den Erscheinungen oder fehlenden Angriffspunkt für die Hypophyseninkrete bei Ausschaltung des Nucleus supraopticus, Nucleus paraventricularis, was wiederum Abnahme der Hypophysentätigkeit bedeutet.

Doch bleibt die Frage noch offen, ob die Fettsucht primär von der Hypophyse aus zustande kommt (Marannon), wenn auch die bizentrische Genese nach Berblinger: Fettsucht cerebrales Zeichen, Störung der Keimdrüsentätigkeit, nicht mehr als absolut einwandfrei gelten darf (s. Versuche Aschners). Wie weit die Fettsucht auf die Störung der Keimdrüsen zurückzuführen ist, sodaß also Mangel an Basophilen allein das Krankheitsbild hervorrufen könnte, darüber sind die Ansichten geteilt (E. J. Kraus). Vielleicht ist sie die Folge der erhöhten Kohlehydrattoleranz bei Dystrophia adiposogenitalis. Fälle von Fettsucht bei unveränderten Keimdrüsen sprechen dagegen (E. J. Kraus, Erdheim).

Zusammenhang der Dercumschen Krankheit (Adipositas dolorosa) mit dem Blutdrüsensystem stellt Falta sehr in Frage, da bald Veränderungen der Hypophyse vorhanden waren (Burr, Dercum und Mc. Carthy, Guillan und Alquier), bald wieder fehlten (Falta). Im Burrs Fall fand sich ein Gliom des Hinterlappens, während andere Fälle mit Gliomen des Hinterlappens mehr unter dem Bilde der Dystrophia adiposogenitalis verliefen (Nonne, Casper).

Bei Dystrophia adiposogenitalis wie bei Akromegalie findet sich bisweilen sehr starke Polyurie. Wahrscheinlich beruht dieses

Symptom eines Diabetes insipidus ebensowenig allein auf Veränderungen der Hypophyse wie etwa bei Dystrophia adiposogenitalis. Es gehen hier die Anschauungen über das Wesen der Krankheit stark auseinander. Bei Zuständen gesteigerter wie verminderter Funktion der Adenohypophyse, bei erhaltenem wie zerstörtem Hinterlappen kann sich Polyurie einstellen. Auch bei Ausschluß einer Zwischenhirnschädigung kommen dieselben Symptome vor (Berblinger). Manche vermuten eine antidiuretische Substanz in der Pars tuberalis. Doch kann trotz völliger Zerstörung dieses Teils Polyurie ausbleiben (Berblinger). Auch die Annahme, daß eine Ueberfunktion der sog. Pars intermedia Polyurie hervorrufe, (Frank, Simmonds, Bab, Biedls Hypersekretion der Pars intermedia), erklärt Berblinger für abgetan und die funktionelle Ausscheidung der Grenzzone muß in der Pathogenese des Diabetes insipidus ebenfalls bedeutungslos sein, denn selbst wenn dieses Gebiet ganz zerstört ist, kommt es nicht zur Polyurie (Berblinger 1923). Untergang von Vorderlappengewebe allein verursacht ebenfalls keinen Diabetes insipidus, wenn auch Falta der Sklerose der Hypophyse Schuld an der Polyurie zuschiebt. Ausschließlich Veränderung der Hypophyse bei Diabetes insipidus wird meist nur durch metastatische Karzinome hervorgerufen. Primäre Tumoren führen selten zu Diabetes insipidus (Simmonds, Sekiguchi, Neuburger, Piney und Coats, Fleckseder, Domagk, Zak). Es ist merkwürdig, daß fortschreitender Untergang von Vorderlappengewebe einen bestehenden Diabetes insipidus zum Rückgang zu bringen vermag (Berblinger). Erklärung der Probleme durch Dysfunktion der Hypophyse (v. Meyenburg, v. Hann) erklärt Berblinger für einen Ausweg. Biasotti, Houssay heilten Diabetes insipidus durch Hypophysektomie, während nach Pankreas- und Hypophysektomie sie eine Intensivierung des Diabetes insipidus durch Implantate aus Vorderlappen-, nicht aber aus Hinterlappengewebe, erreichen konnten. Sulzberger, Ferguson, H. Turner behandelten Diabetes insipidus mit Erfolg durch Intermedin. Ausfall von Vorderlappentätigkeit einschließlich der Pars tuberalis und

der Pars intermedia ist für Diabetes insipidus bedeutungslos. Daß aber die Hypophyse eine pathogenetische Bedeutung bei der Polyurie besitzt, darauf weist die Tatsache hin, daß bei der Krankheit die Kochsalzkonzentration, das spezifische Gewicht, die Harnmenge durch Pituitrin auf physiologische Verhältnisse zurückführbar sind. Die diuresehemmende Wirkung des Pituitrins festgestellt zu haben, ist das Verdienst von den Veldens. Es enthalten auch wäßrige Auszüge des Hinterlappens einen antidiuretisch wirksamen Stoff. Aus diesem Grunde vermutet die Hypophysäre Theorie eine von den vegetativen Zentren angeregte Inkretbildung in der Neurohypophyse, wobei dieses Inkret an der Niere selbst angreifen soll. Geiling z. B. stellte eine mehrere Stunden anhaltende antidiuretische Wirkung fest bei Patienten mit Diabetes insipidus, wenn er therapeutisch Dosen von Pituitrin und Pitressin einspritze. Doch sprechen für eine selbständige inkretorische Funktion des Hinterlappens nicht die beim Diabetes insipidus erhobenen morphologischen Befunde. Man fand chronische Entzündung im Hinterlappen und Stiel mit hyperplastischer Wucherung der Intermediazellen (v. Gierke), Verkäsung der Neurohypophyse und eines Teils der Pars intermedia (v. Meyenburg, v. Hann, Hagenbach, Goldzieher, v. Gierke, Jungmann, Luzzato, Kawakita), Lymphogranulomatose der Pars neuralis jedoch verbunden mit geringer Veränderung der Zwischenhirnbasis (Takao), Trennung von Vorder- und Hinterlappen durch kirschkerngroße Cyste (Kijono), wobei beide Lappen komprimiert waren ohne unmittelbare Schädigung des Zwischenhirns, Verminderung der Basophilen, vermehrte Basophilie mit adenomartiger Basophilenwucherung im Hinterlappen, dieser fibrös atrophisch (Goldzieher Fall II), große Zahl von Chromophilen bei hypoplastischem Hinterlappen (E. J. Kraus), also Bilder mit wesentlicher Beschränkung der Veränderung auf den Hinterlappen, doch unterblieb meist die histologische Untersuchung des Zwischenhirns. Berblinger ist der Meinung, daß die primären Neubildungen der Hypophyse bis zum Entstehen der Polyurie so umfangreich sind, daß sie sich nicht mehr eignen,

eine Entstehung der Polyurie aufzuklären. Wahrscheinlich wird bei Befallensein der Pars nervosa eine Unterbrechung der Verbindung zwischen Adenohypophyse und Zwischenhirn das Wesentliche sein (Marannon und Pintos, Reverchon, Worms und Rouquier, E. J. Kraus). Dasselbe ist natürlich auch möglich bei Zerstörung des Stiels und der Infundibulargegend. Es fällt somit ebenso wie bei großen Hypophysenadenomen (Zack) die inkretorische Beeinflussung der vegetativen Zentren am Zwischenhirn weg. Die von Graßmann beschriebenen Krebsmetastasen im Hinter- und Vorderlappen zeigen als Nebenbefund die Ganglienzellen des Nucleus paraventricularis und Nucleus supraoptikus mit dem Bilde der Nißlschen homogenisierenden Zellerkrankung (s. auch die Arbeiten von Kary, Kijono, Leschke). Doch sind diejenigen Fälle unklar, bei welchen trotz Unterbrechung des Systems Zwischenhirn-Hypophyse die Polyurie ausblieb (Berblinger). So tritt nach den Versuchen von Mahoney W. und Sheehan D. bei Unterbrechung des Stiels Diabetes insipidus zwar bei Hunden ein, doch nicht bei Affen. Bei Hunden soll der kurze Stiel eine Verlängerung des Tuber cinereum enthalten. Daß am Boden des Zwischenhirns tatsächlich ein diuresereguliérendes Zentrum liegt, dessen Störung zu Diabetes insipidus führt, zeigen die Fälle mit Verletzung des Hypothalamusgebietes mit folgender Polyurie (Falta, Leschke, Lhermitte, Kary, Signorelli, E. J. Kraus) und die Versuche von Leschke und Eckard, welch letzterer bei Einstich in die Corpora mamillaria Polyurie beobachtete. Aschner erzielte dasselbe durch Schädigung der Tubergegend und des parainfundibulären Bezirks. Dieser Eingriff war auch beim hypophysenlosen Hund wirksam, während nach Camus und Roussy Hypophysenentfernung oder Unterbindung des Hypophysenstiels nicht zur Polyurie führt. Weitere Versuche finden sich bei Bailey und Bremer, Trendelenburg und Sato, Cameron, Berblinger 1931. Da jedoch Beeinflussung der hypothalamischen Zentren vom Hirnanhang aus nicht völlig abzustreiten ist, glaubt Berblinger bei der Suche nach pathologisch-anatomischen Grundlagen für Diabetes insipidus das ge-

samte Hypophysenzwischenhirnsystem berücksichtigen zu müssen, wie die oben angeführten Fälle zeigen. Man versteht demnach das Auftreten einer Polyurie besser in folgenden Fällen: Schußverletzungen der Hypophysengegend, Blutungen im Hypophysenstiel (Luzzato zit. nach Marannon), Vorderlappenabszeß mit Veränderung des Hinterlappens durch Kompression und Möglichkeit einer vorübergehenden Druckwirkung auf das Zwischenhirn (Jungmann). Krebsmetastasen von Mamma und Lunge (bei Kijono 4mal unter 14 Fällen, bei Berblinger unter 7 4mal vom Brustkrebs, Arnstein 4 Fälle, 2mal Mammakarzinom, 2mal Bronchialkarzinom). Doch fand sich bei Berblinger vollständige krebsige Durchsetzung des Stiels, der Neurohypophyse bei erhaltenem Vorderlappen und zum Teil erhaltener Pars tuberalis ohne Polyurie. Ebner, Kedzierski und Scheps fanden Hypernephrommetastasen im Tuber cinereum mit Polyurie, der Hinterlappen war atrophisch, im Vorderlappen ein kleines Adenom. Hypernephrommetastase in der Tubergegend und im Infundibulum bei Futscher. Lipoidgranulom (Handsche Krankheit, Lipoidgranulomatose) im Zwischenhirnboden, im Hypophysenstiel und im Hinterlappen bei Chester. Bei allen diesen Fällen war Polyurie und Polydipsie vorhanden. Unter 107 Sektionsbefunden bei Diabetes insipidus fand Funk 1928 in 63 % Gewächse der Hirnbasis und solche der hinteren Schädelgrube. Berblinger fügt diesen Geschwülsten noch einen Hypophysengangstumor zu. Weitere Fälle bei Strümpell, Fleckseder, Rath, Götzl und Erdheim, Newmark. Es ist klar, daß jedes Adenom der Hypophyse Diabetes-insipidus-Symptome auslösen kann, vorausgesetzt, daß es die entsprechende Größe erreicht, um die Leitung Hypophyse — Zwischenhirn zu unterbrechen oder einen Druck auf die hypothalamischen Zentren auszuüben. Ob jedoch Diabetes insipidus zu den hypophysären Krankheiten zu rechnen ist, ist heute noch nicht ganz entschieden (Berblinger).

Wohl die letzte auf die Hypophyse bezogene Krankheit ist die Simmondssche Kachexie. Bernh. Veit faßt ihre Symptome dahin zusammen: Chronische Kachexie, greisenhaftes Aussehen, Runzelung der Gesichtshaut, Ausfallen der Zähne, Schwinden der

Menses, Verlust der Achsel- und Schamhaare, auffallende Verkleinerung der inneren Organe, die sog. Spanchnomikrie, also ein Gegenstück zur Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berblinger führt zu diesen Symptomen noch hinzu: Impotenz bei Männern, Oligurie, seelische Stumpfheit, Krämpfe und Coma. Die Krankheit führt stets zum Tode.

Versuche von Caselli an Fröschen ergaben durch bloßes Anlegen von Nebenverletzungen an der Hirnbasis in der Umgebung der Hypophyse mit Belassung der letzteren dieselben Folgeerscheinungen, die sonst der Totalexstirpation der Hypophyse zugeschrieben wurden, nämlich Lähmungen, Krämpfe, Adynamie (zit. nach Aschner). Bei den Versuchen Cushings überlebten ältere Tiere die Totalexstirpation der Hypophyse um 24 Stunden, am längsten 3 Tage. „Die Erscheinungen, unter welchen die Tiere zugrunde gingen, bestanden in zunehmender Muskelschwäche, Sinken der Körpertemperatur, des Blutdrucks, der Puls- und Atemfrequenz, in Zittern, Muskelzuckungen und Steigerung der Reflexe. Schließlich erfolgte zunehmendes Coma und Tod". (Aschner). Der eben genannte Autor sagt weiter hierzu: „Ich möchte diese Erscheinungen doch mehr auf die Hirnschädigung als auf den Verlust der Hypophyse zurückführen". Bei seinen Versuchen fand nämlich Aschner an den „dauernd überlebenden" jungen Hunden — wie schon einmal erwähnt — hochgradigste Wachstumsstörungen ohne jede Spur von Kachexie, Abmagerung oder Schwäche, sondern im Gegenteil „fettsüchtiges, zwergenhaftes Aussehen". Er konnte also Kachexie nie beobachten. Funktionell zeigten die Tiere eine „gewisse Apathie, verminderte Intelligenz und geringen Bewegungstrieb, ähnlich wie bei kretinistischen Individuen". Außerdem fand sich dementsprechend auch „herabgesetzter Stoffwechsel" und die Temperatur durchschnittlich um einen Grad gesunken. Die Obduktion ergab bei Untersuchung der Gegend des III. Ventrikels, des Pons, der Medulla oblongata und des oberen Teils des Rückenmarks degenerierte Faserzüge, aber sonst „kein positives Ergebnis." Nach weiteren Versuchen von Aschner, Krehl, Isenschmidt, W. Schmitzler, Citron, Leschke soll der Raum zwischen Zirbeldrüse und Hypophyse,

also das Zwischenhirn, ein Zentrum für sensible Bahnen, Vagus und Sympathikus, Zucker-, Wasser-, Salz- und Fettstoffwechsel, Skelettwachstum, Eingeweidefunktionen und innere Sekretion enthalten. Diese Ansicht vertrat schon vor Aschner Biedl, welcher behauptet, daß in der Regio subthalamica ein zentraler Apparat existiert, welcher Stoffwechsel und vegetative Apparate durch Vermittlung efferenter vegetativer Nervenbahnen dirigierend und regulierend beeinflußt. Da nun Aschner hier auch das Zentrum für innere Sekretion lokalisiert und nach Edinger, Walter, Wassing u. a. in dieses Gebiet die Hypophyse ihr Sekret ergießt, so liegt wohl auf der Hand, daß nicht nur die grobe Kompression dieser Gegend durch einen Tumor die schwersten Störungen hervorrufen kann, sondern alle möglichen Grade von Erscheinungen auftreten können je nach der Menge und der Art des Inkretes, welches hier angreift, wie auch aus den früheren Besprechungen des Diabetes insipidus und der Dystrophia adiposogenitalis hervorgeht. Man kann also die Ansicht, daß sehr starke Einschränkung der Vorderlappenfunktion bis zum völligen Schwund derselben die Kachexie hervorrufe, rechtfertigen, wenn man wie Berblinger nur dem Vorderlappen inkretorische Fähigkeiten zuschreibt und tatsächlich findet diese Ansicht auch die meisten Vertreter.

Diese Zerstörung der Adenohypophyse kann bewirkt sein durch Embolie, wie es Simmonds bei puerperalen Infektionen beobachtete. Es überwiegten deshalb auch in der Kasuistik der Kachexien die Fälle bei Frauen. Bauer und Falta erwähnen Gummen, auch seltene Fälle von Tuberkulose werden erwähnt (Schlagenhaufer). Die erwähnte Cyste von Kijono komprimierte beide Hypophysenteile. Weitere Fälle von Cysten bei Graubner. Doch bezeichnet Berblinger Atrophie des umgebenden Vorderlappengewebes durch Cysten als ganz selten. Keilmann führt einen wahrscheinlich intra- und suprasellär gelegenen Hypophysengangstumor an, welcher die Hypophyse durchsetzte und auch wahrscheinlich den Stiel zerstört hatte. Metastatische Geschwülste erreichen selten eine solche Größe, daß sie die Verbindung zwischen Gehirn und Hypophyse unterbrechen

oder den Vorderlappen völlig zerstören. Der Tod erfolgt meist an Geschwulstkachexie, bevor die Vorderlappeninsuffizienz sich bemerkbar macht (Berblinger). Dasselbe ist durch Entwicklung eines Knochensarkoms aus dem Keilbein möglich, doch ist isolierte Zerstörung des Vorderlappens eine Ausnahme (Berblinger). Daß Adenome Ursache der Kachexie sein können, zeigen zwei Fälle von Simmonds: Es sind die schon beim Morbus Cushing erwähnten basophilen Adenome, von denen das eine ungefähr haselnußgroß, zwerchsackförmig, von durchsetzendem Wachstum und durch das Diaphragma bis zum Stiel gewuchert war, das andere den Hirnanhang völlig zerstört hatte. Inkretorische Leistung dürfte hier gefehlt haben. Dasselbe dürfte vorliegen bei Auftreten von Kachexie im Verlaufe von Akromegalie, wo ein eosinophiles Adenom seine Funktion aufgibt und funktionierendes Gewebe verdrängt ist (E. J. Kraus). Budde beschreibt ein malignes Adenom, welches durch den Türkensattel hindurchwuchs, in die Keilbeinhöhle, an der Schädelbasis entlang bis zum Foramen occipitale magnum, durch das Foramen jugulare, entlang den großen Gefäßen der linken Halsseite. Tod trat ein an Kachexie. Die Epithelien waren granulafrei, also entdifferenziert. So können wohl alle pathologischen Vorgänge, welche zu einem ausgedehnten Untergang von Vorderlappengewebe führen, anatomische Grundlage der hypophysären Kachexie sein. Daß es richtig ist, einen Schwund des ganzen Vorderlappens zur Entstehung der Kachexie anzunehmen, zeigt ein Fall Fahrs: Der Tumor ging aus von Hypophysengangsresten und wuchs bösartig. Es zeigte sich weder Kachexie noch hypophysäre Störungen, da noch normales Vorderlappengewebe erhalten geblieben war. Hahr ist der Meinung, daß der Grad der Kachexie zum Teil dem Grade des Vorderlappenschwundes entspreche, daß jedoch kleine Epithelreste genügen, um das Einsetzen der Kachexie hinauszuschieben. Dies wird auch der Fall gewesen sein bei dem verkalkten Hauptzellenadenom Berblingers, bei welchem Funktionsausfall ausblieb. Auch Erdheim nimmt totalen Hypopituitarismus und zwar einen verhältnismäßig raschen Verlauf als Ursache an. Ob der Hinterlappen und die Rathkesche Cystenzone

mitbeteiligt sind am Parenchymuntergang des Vorderlappens und den Schrumpfungsvorgängen, hat auf die Entstehung und den Verlauf der Krankheit offenbar keinen Einfluß. Josefson hält es jedoch für möglich, daß außer der Hypophyseninsuffizienz auch mangelnde Tätigkeit anderer inkretorischer Drüsen bestehen könne. Doch deutet die Besserung der Störung durch Vorderlappenpräparate oder Hypophysenpräparate (Stocks, J. W., Mc. Govern) überhaupt darauf hin, daß das pathogenetische Moment im Hirnanhang selbst zu suchen ist, ebenso der Versuch von Smith: Abtragung der Adeno- und Neurohypophyse bei erhaltener Pars tuberalis und unbeschädigtem Hypophysenstiel bewirkt bei infantilen Ratten eine Hemmung des Skelettwachstums wie der Keimdrüsen, bei erwachsenen Tieren Kachexie und Atrophie der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und der Keimdrüsen. Homoioplastische Verpflanzung von Vorderlappengewebe konnte diese Symptome beseitigen. Bedenken hat Berblinger wegen einer Aetiologie der Kachexie durch Leitungsunterbrechung, also Störung des Hinterlappens und des Stieles, da die Inkrete so gut wie sicher auch ins Blut abgeführt werden. An Tierversuchen konnte Berblinger bei seiner Zusammenstellung zeigen, daß Kachexie mit genitaler Dystrophie lediglich nach Zerstörung der Tubergegend und der nervösen Zentren im Bereich des unteren Abschnitts des III. Ventrikels eintrete. Er nimmt demnach Schädigung des Zwischenhirnbodens und Leitungsunterbrechung in einem eigenen Fall von Hypophysengangstumor im Stiel an. Ebenso hatte in einem Falle von Lang ein Hypophysengangstumor den Trichter eingenommen und den Zwischenhirnboden gegen die Tela chorioidea eingestülpt. Nach Feldings Versuchen an Hunden tritt in wenigen Tagen der Tod ein bei Verletzung des sog. Bodentubers, des oberen offenen Teils des Infundibulums, selbst wenn die Hypophyse in allen ihren Teilen unversehrt geblieben ist. Daß dann auch Kachexie eintreten muß, wenn den Inkreten der Angriffspunkt fehlt, geht aus den Angaben Berblingers (1932) hervor und findet seine Bestätigung in den erwähnten Versuchen Aschners und durch Bailey, wenn er betont, daß alle hypophysären Symptome mit

Ausnahme der Wachstumshemmung und der veränderten Kohlehydrattoleranz allein durch Verletzung der Regio parainfundibularis hervorgerufen werden könne, wobei jedoch immer noch die Frage der direkten Schädigung eines Stoffwechselzentrums nach Aschner im Hintergrund schwebt.

Wenn wir nun Dystrophia adiposogenitalis und Kachexie vergleichen wollen, so können wir sagen, daß bei Kachexie Störung des Zwischenhirnbodens und Totalapituitarismus Voraussetzung sein muß, während Dystrophia adiposogenitalis lediglich Störung des Zwischenhirnbodens und Leitungsunterbrechung verlangt, doch geben hier die Versuche von Berblinger und Lang neue Rätsel auf, sodaß der Ausspruch Hönlingers und Strickers (1923) noch weiterhin Geltung besitzt: auf Grund der in der Literatur beschriebenen Fälle ließ sich nicht feststellen, warum es in dem einen Fall zu diesem, in dem anderen zu jenem Krankheitsbild kam.

Wenn man schon ein Stoffwechselzentrum und Zentrum für innere Sekretion nach Aschners Ansicht im Zwischenhirn annimmt, so erklären sich mit einem Schlage auch die bei der Akromegalie und Morbus Cushing besprochenen Begleitsymptome sowohl von Seiten anderer inkretorischer Drüsen wie bestimmte Stoffwechselanomalien. Auftreten von Diabetes mellitus, der wohl kaum mehr der Hypophyse zur Last gelegt wird, außer den geringen Formen von Glycosurie, wie bei der Akromegalie erwähnt wurde, kann dann auch durch Druck eines großen eosinophilen Adenoms auf das Zwischenhirn bedingt sein.

Ein weiteres Symptom der Zwischenhirnstörung ist hier anzuführen, das durch Druck von Seiten eines Adenoms möglich sein kann.

Im Jahre 1929 machte O. Förster auf die Tatsache aufmerksam, daß bei operativen Maßnahmen, bei denen von vornherein am Boden des III. Ventrikels Manipulationen notwendig werden, geradezu schlagartig auf den Operationstisch ausgesprochene maniakalische Zustände mit schwerster Ideenflucht, Persevaration und zeitlicher sowie örtlicher Desorientiertheit ausgelöst werden können. Es würde sich also um das Problem der

Lokalisation psychischer Phänomene in bestimmte Hirnregionen handeln, das gerade bei Affektion der Gegend des III. Ventrikels durch pathologische Prozesse besonders auch durch Tumoren immer wieder aufgeworfen worden ist. G. Almeida Dias beschreibt einen Fall von Tumor des Hypophysengangs: Es war vorhanden: Somnolenz, Polydipsie, Fröhlichsyndrom, Fieber, Geistesstörung, unter welcher besonders die Gedächtnisschwäche mit Konfabulation hervorgetreten ist (Korsakoff-Syndrom). Außerdem waren die abwechselnden Zustände von Torpor und Depression einerseits und die Erregungszustände mit Delirien und Halluzinationen andererseits auffallend.

„Psychische Störungen werden recht oft bei Tumoren dieser Gehirngegend beobachtet" (Neubildungen des III. Ventrikels). Im allgemeinen werden diesen Geistesstörungen mit dem psychischen Bild der progressiven Paralyse oder der Geistesverwirrung bei chronischem Alkoholismus und besonders mit dem Korsakoffsyndrom verglichen. „Was sie in der Tat charakterisiert, ist eine ausgeprägte Gedächtnisschwäche mit Neigung zu Fabulation und außerdem vor allem ihr intermittierender Charakter, in dem oft authentisch Erregungszustände, manchmal von Halluzinationen begleitet, mit ausgeprägtem Torpor und Somnolenz abwechseln; weiterhin wurden Ruheperioden beobachtet, bei denen der psychische Zustand der Patienten fast normal bleibt" (Almeida Dias). In den von A. Dias angeführten Fällen werden „die Geistesstörungen im allgemeinen auf Hydrocephalie oder auf Hypersomnie oder auf Phänomene, die durch Störung der Hypophysenfunktion bedingt werden, zurückgeführt", „oder auch auf toxische Wirkungen, die vom Tumor ausgehen." Es erscheint A. Dias jedoch sehr wenig plausibel, die Geistesstörungen auf eine „Vergiftung" zurückzuführen, die von einem Ausfall der Hypophysentätigkeit oder gar vom Tumor selbst herrühre, da zu klinischen Bildern, die unzweifelhaft durch Hypophysenstörungen bedingt werden, die erwähnten psychischen Phänomene nicht zu gehören pflegen. Er nimmt an, besonders in Anbetracht der Fälle von ähnlichen Erscheinungen wie dem Korsakoffschen Syndrom alkoholischen Ursprungs, „daß sie von der Schädigung der

Nervenzentren am Boden des III. Ventrikels und besonders der Corpora mamillaria herrühren." Gamper war der erste, der ausdrücklich feststellte, daß die erwähnten Zentren regelmäßig beim amnestischen Syndrom alkoholischer Natur geschädigt werden. 1931 untersuchten Förster und Gagel einen Fall von Gliom des Nervus opticus, bei dem der Boden des III. Ventrikels in Mitleidenschaft gezogen war und betonen dabei das Auftreten von Zuständen maniakalischer Aufregung, die mit Perioden stumpfer Passivität abwechseln. Es wird von Förster ausdrücklich die Neigung zu abwechselnder Erregung und Depression hervorgehoben.

Es ist bei Tumoren der Hypophyse von einer „Hypophysärstimmung" gesprochen worden (Frankl-Hochwart). Gleichgültigkeit, Unsicherheit des Auftretens, Trägheit, Indolenz, Einengung des Gefühlslebens, auffällig große Toleranz gegenüber körperlichen Schmerzen und vor allem Schlafsucht, zuweilen bei Dystrophia adiposogenitalis eine heitere Verstimmung und Euphorie. Westphal nennt melancholische, Büchler schizophrene und epileptische Bilder. Schwere Beeinträchtigung der Intelligenz beobachtet Zondek und bringt sie in Zusammenhang mit der cerebralen Form der Dystrophia adiposogenitalis von Biedl, außerdem standen im Vordergrund Basedowsymptome. Weygandt berichtet über Auftreten von Schwachsinn und psychomotorischer Unruhe bei Kranken mit hypophysärer Fettsucht. Direkte Beziehung zum histologischen Bild der Hypophyse bei Psychosen stellt E. J. Kraus fest: Bei Dementia paralytica findet eine häufige Vermehrung seiner „Uebergangszellen" statt. Berblinger erklärt die Deutung jener Häufung von Uebergangszellen bei progressiver Paralyse für nicht möglich.

Welche Größe Adenome erreichen müssen, um einen Druck auf den Zwischenhirnboden auszuüben und vor allem auch die Sehstörungen hervorzurufen, welche De Kleyn als ein Kardinalsymptom der Hypophysentumoren bezeichnet und welche nur bei 10 % der einschlägigen hypophysären Krankheiten fehlen sollen, wird am besten an Hand der Abb. 1 besprochen. Solange Adenome

kleine und kleinste Knoten darstellen, üben sie meist keinen Einfluß auf Form und Größe der Hypophyse aus, selbst wenn sie — wie nicht selten — zu zweit oder zu dritt auftreten (E. J. Kraus). Vergrößert sich die Hypophyse innerhalb der Sella turcica, so erfolgt das Wachstum vorwiegend in seitlicher Richtung. Wird eine gewisse Größe überstiegen, so weitet und vertieft sich unter Einwirkung von Vorderlappengewächsen die Sattelgrube. Der knöcherne Boden schwindet unter dem Druck des Tumors. Es sind sehr selten die Tumorzellen selbst, welche den Knochen usurieren, vielmehr herrscht Druckatrophie vor. Maligne Adenome breiten sich nach Durchbruch des Bodens oder der vorderen Wand des Türkensattels in den Sinus sphenoidalis aus und können durchbrechend die hinteren Siebbeinzellen erreichen (Berblinger). Berblinger erklärt jedoch die vordere Knochenbildung des Türkensattels als einigermaßen feststehende Grenzmarke. Der Boden und in noch höherem Grade die Sattellehne bestehen nach seiner Ansicht aus äußerst plastischer Knochensubstanz, die sich der Form des Hirnanhangs gänzlich anpaßt, und jeder physiologischen und pathologischen Aenderung des Volumens durch Resorption bzw. Apposition nachgibt. So zeigt gerade dieser Knochenteil gewaltige Variationen und kann durch seine Plumpheit allein schon bei Liquorvermehrung im III. Ventrikel eine Kompression des Stiels bedingen. Die Plastizität bewirkt in der Sattellehne bisweilen einen vollständigen Knochenschwund, sodaß nur ein gefäßreiches Bindegewebe übrig bleibt. Am Boden wird die Resorption von oben her durch Apposition an der Unterfläche teilweise ausgeglichen und so eine Ausbiegung in die Keilbeinhöhle vorgetäuscht, in anderen Fällen wird auch ein Durchbruch des Bodens beobachtet. Nach Raab, welcher eingehende Untersuchungen des Türkensattels mittels Röntgenaufnahme unternahm, sollen intraselläre Gewächse ohne die Merkmale der Akromegalie, wenn sie nicht vom Vorderlappengewebe ausgehen, eine stärkere Zurückbildung des Dorsum sellae mit hochgradiger Arrosion desselben zeigen, bei scharfer Limbuskante, ja es kann trotz nicht vertiefter Sella der Knochen am Türkensattel ganz geschwunden sein, während bei Geschwülsten, welche vom Vorderlappen aus-

gehen und auf diesen beschränkt bleiben, die Dorsumausbiegung fehlen soll. Raab will hiemit Hinweise auf den Ausgangspunkt der Tumoren gewinnen und befaßt sich weiterhin auch mit den suprasellären Tumoren. Nach dieser Beschreibung dürfte also die Dicke der Sattelwände für einen etwaigen Durchbruch nicht die Bedeutung haben, wie man annehmen sollte, wenn man den bald papierdünnen Boden und die Vorderwand und bald wieder einen Boden findet, der ganz im Keilbeinkörper liegt. Daß diese anatomischen Varianten bei rasch wachsenden Tumoren und harten besonders kleinen verkalkten Adenomen, die einen starken Knochenschwund hervorrufen, eine Rolle spielen, ist wohl anzunehmen. So nimmt Berblinger auch bei dem expansiven Wachstum der gutartigen Tumoren lediglich ein Verdrängen des Gewebes an. Bei weiterer Vergrößerung der Hypophyse, wie bei den Adenomen, erweitert sich also der Satteleingang, während er bei geringer Vergrößerung sich noch nicht erweitert findet, sich dafür lediglich der Sattel etwas vertieft. Mit der Zeit ist der Sattelwulst nicht mehr im Röntgenbild zu erkennen, nur noch das Dorsum sellae und der Limbus sphenoidalis. Der beiderseits liegende Sinus cavernosus erweist sich als äußerst widerstandsfähig, mehr noch als knöchernen Wände. Nur selten wird diese seitliche Wand durch Vergrößerung der Drüse im transversalen Druchmesser etwas nach außen vorgewölbt oder durch maligne Geschwülste durchwuchert (Benda). Das Diaphragma erweist sich ebenfalls als sehr resistent. Durch Vergrößerung des Sellainhaltes wird zunächst die Konkavität ausgeglichen und schließlich eine Konvexität hergestellt. Man kann dies besonders bei langsam wachsenden gutartigen Tumoren sehen und bei der physiologischen Vergrösserung der Hypophyse in der Schwangerschaft. Vorwölben des Diaphragmas nach oben mit Ueberragen der Ebene des Satteleingangs zeigt sich bei jeder Gravidität. Vor dem Hypophysenstiel ragt das Vorderlappengewebe halbkugelig hervor (Erdheim-Stumme). Für diese Erscheinung ist die Beschaffenheit der Durchtrittsstelle des Stiels von großer Bedeutung. Während dieses Loch für gewöhnlich — wie anfangs erwähnt — erst um das Infundibulum abschließt,

fanden Parsons und Schäfer erhebliche Varietäten mit Verminderung des Diaphragmas bis auf einen schmalen Ring. Der Widerstand des Diaphragmas ist in diesen Fällen nicht mehr vorhanden und das Wachstum des Tumors kann ungehemmt in vertikaler Richtung erfolgen. Andererseits kann bei normalem Diaphragma durch abnormen Stielansatz eine Abknickung desselben mit all seinen Folgen auftreten.

Sehen wir uns die Lage des Chiasma und der Nervi optici zum Diaphragma an, so beträgt die Höhe dieses Gebietes, der sog. Cisterna chiasmatis, über dem Operculum sellae lediglich nach Zander 1—2½ mm und derselbe Autor stellte fest, daß ein Tumor über das Tuberculum um 5 mm steigen müsse, um Sehstörungen durch Druck auf die Sehnerven auszuüben. Diese Höhenzunahme wurde von Erdheim und Stumme in Ausnahmefällen bei Schwangerschafts-Hypertrophie der Hypophyse festgestellt. Sehstörungen wurden selten beobachtet. Berblinger kennt einen Fall, bei welchem Zeichen einer bitemporalen Hemianopsie nach der Geburt, d. h. mit der Involution der hypertrophischen Hypophyse wieder verschwanden. Erdheim-Stumme nehmen wegen dieses seltenen Auftretens von Sehstörungen in der Gravidität eine besondere Disposition an. Sie weisen besonders darauf hin, daß durch hohe Lagerung der Hypophyse infolge einer seichten Form der Sella turcica oder durch besondere Vorwölbung der oberen Fläche der Hypophyse von Haus aus infolge einer stark vergrößerten Rathkeschen Cyste bei eintretender Gravidität ein Druck auf das Chiasma ausgeübt werden könnte. Anatomisches Material können sie nicht aufweisen, sondern gehen nur theoretisch auf diese Frage (v. Reuß) ein. Es können auch weit über die Sella hinauswuchernde Tumoren ohne Sehstörungen möglich sein. So fand Berblinger ein kastaniengroßes Adenom ohne derartige Symptome. Man müßte hier an einen besonders großen Spielraum des Opticusverlaufs denken.

Die Druckschädigung des Chiasma führt zunächst anscheinend zu keiner fortschreitenden degenrativen Veränderung an den Sehnervenfasern. Nach Abklingen des Druckes kann erfahrungs-

gemäß die Funktion sich rasch wieder herstellen (Berblinger). Dies kann eintreten bei regressiven Veränderungen von Adenomen, wie hyaliner und colloider Veränderung am Epithel und Bindegewebe, cystischer Erweichung (Zondek), Nekrosen, begründet vielleicht in der geringen Gefäßversorgung (Breitner, Weichselbaum, Ribbert, Eisenlohr, Linsmayer, Löwenstein) oder bei Platzen von Cysten, ebenso wie durch Blutung in die Geschwulst (Eisenlohr) oder Hyperämie in gefäßreichen Neubildungen, z. B. auch bei hochgradiger Stauung, weniger bei Herzfehlern, Lungenemphysem, Kyphoskoliose, weiterhin Tetanus traumaticus, Influenza, eitriger Peritonitis, Diabetes mellitus, Morbus Basedow, Encephalitis, Uraemie, auch beengenden Prozessen im Gehirn usw. (E. J. Kraus, Borberg). Dauernd ist Hyperaemie bei Polycythaemia rubra vorhanden (Petri). Vergrößerung durch Oedem ist möglich bei Gehirntumoren mit starkem Hydrocephalus internus und chronischer sklerosierender Encephalitis (E. J. Kraus). Die Charakteristika der Druckschädigung sind zunächst Erlöschen der Empfindung für Farben, danach bitemporale Hemianopsie, dann Entwicklung einer doppelseitigen Erblindung. Einseitige Entwicklung dieser Symptome beschreibt Bill, was Zander durch die häufig gefundene asymmetrische Lage des Chiasmas erklärt. Doppelseitige Stauungspapille wird jedoch trotz häufiger bitemporaler Abblassung der Papille und Sehnervenatrophie selbst bei großem Hypophysenadenom vermißt. Die Sehnerven werden mit dem Chiasma nach Berblinger (1936) gegen die canales optici gedrängt. Dadurch sind Verschiebungen des Liquors in den Scheidenraum des Opticus, wie sie sonst bei allgemeinem Hirndruck zustande kommen, unmöglich. Aus diesem Grunde kann trotz allgemeiner Hirndrucksteigerung durch große Hypophysisadenome die Stauungspapille ausbleiben. Die Häufigkeit der Sehstörungen zeigt die Tabelle von Hirschfeld: Unter 100 Fällen von Hypophysentumoren 84mal bitemporale Hemianopsie, und Würdemann: 89mal unter 207 Fällen.

Dicht über den Nervi optici liegt der Gefäßkranz. Es bedarf also nur geringer weiterer Vergrößerung eines Adenoms, um

den Opticus zu komprimieren, wie aus Abb. 1 ersichtlich ist. Der Ramus communicans anterior wird über den Sehnerven stark angespannt. Die Pulsationen der fest anliegenden Arterie pflanzen sich auf den gedrückten Sehnerven fort, sodaß man in der Tat in solchen Fällen an dem äußeren Umfang der Sehnerven eine tiefe Furche beobachten kann. Dasselbe kommt natürlich auch bei Hypophysengangsgewächsen vor und wurde außerdem bei chronischem Hydrocephalus internus beobachtet, wo sich der erweiterte Boden des III. Ventrikels mit seinem Recessus infundibularis in den Gefäßkranz hinein ausdehnt (Berblinger 1936). Druck auf diesen Gefäßkranz selbst hat zur Folge mangelhafte Blutzufuhr zum Gehirn. Die häufig gefundene Schlafsucht bei Hypophysentumor glaubt Berblinger hiemit erklären zu können. Er führt hierfür 3 Fälle von Hirnanaemie an. David Necolai stellte an Vertebraten vergleichend anatomische Untersuchungen an. Besonders berücksichtigt er die Beziehungen zum Sinus cavernosus, Art. carot. int., Nervi cran. II. IV, V, VI, Sella turcica, Hypophysendach, Truncus pituitarius, Infundibulum, Circ. Willisi, Basisvenen, Opticuskreuzung, also einen sog. Hypophysenkomplex. Danach soll die Hypophyse schon normal in beträchtlichem Maße ihr Volumen ändern. Er bezeichnet sie als pulsierendes Organ. Dadurch soll sie die benachbarten Organe, auf welche sie drückt (Sin. cavern. und Art. carot. int.), beeinflussen. Dieser wechselnde Druck auf Carotis interna und Sinus cavernosus trage zur Regulation der Gehirnzirkulation bei und durch den verschiedenen Druck der Cerobrospinalflüssigkeit, der sich über das Infundibulum auf den Willisischen Kreis auswirke, werde gleichfalls der Gehirnkreislauf beeinflußt. Die Auswirkung auf die Sehnervenkreuzung geschehe zunächst durch Vermittlung des Infundibulums und die Nerven des Augapfels würden durch erhöhten Druck im Sinus cavernosus infolge Volumenvergrößerung der Hypophyse beeinflußt. So soll wiederum die Drüse selbst unter hohem Drucke stehen und Abfluß der in ihr existierenden Flüssigkeiten durch die dünnwandigen Exkretionsbahnen erleichtert werden.

Ist der Tumor endgültig aus der Sella herausgewachsen, kann

er mit dem intrasellären Teil ein zwerchsackartiges Bild ergeben oder die Sella so abgeflacht haben, daß er eine geschlossene Masse darstellt. Etwa 10 mm über dem Operculum sellae hat er den Zwischenhirnboden erreicht. Die Maße schwanken hier sehr, da die Neigung des Bodens des III. Ventrikels zur Horizontalen außerordentlich variieren kann. Die Störungen, welche hier hervorgerufen werden, sind schon besprochen. Weiteres Wachstum drängt Hirndrucksymptome in den Vordergrund, es entstehen Erscheinungen wie auch bei sonstigen Geschwülsten der Zwischenhirngegend mit ganz verschiedenen Bildern: Kopfschmerzen, Benommenheit, Stauungspapille (mit obiger Ausnahme), Pulsverlangsamung und Atemstörung usw., daneben noch Herdsymptome und Störung der Hirnnerven, besonders des Oculomotorius. Pathologisch-anatomisch kann man Abplattung der Gyri, Verschmälerung der Sulci, Bildung pathologischer Hirnhernien und Druckatrophie der Tabula interna des Schädeldaches finden.

Zusammenfassung:

Wir stellten an Hand eines Hauptzellenadenoms, welches keine klinischen Erscheinungen hervorgerufen hatte, fest, daß der Begriff malignes oder benignes Wachstum nicht scharf nach dem histologischen Bild trennbar ist. Die Adenome aus den verschiedenen Zellarten, eosinophilen, basophilen Zellen, Hauptzellen und Schwangerschaftszellen rufen verschiedene Krankheitsbilder hervor, je nachdem sie eine hypersekretorische Funktion ausüben oder nur verdrängend wachsen. Die eosinophilen Adenome sollen durch Hypersekretion eines spezifischen Sekretes Akromegalie und Gigantismus hervorrufen, Krankheitsbilder, deren jeweilige Entstehung nicht ohne weiteres an die Zeit des Eintritts der inkretorischen Störung gebunden ist. Basophile Adenome rufen in sehr unklarer Weise das Bild der Cushingschen Krankheit hervor. Schwangerschaftszellenadenome können wie die Schwangerschaftshypertrophie akromegaloide Symptome hervorrufen. Hauptzellenadenome und die eben genannten Tumoren bewirken durch verdrängendes Wachstum Zerstörung des Vorderlappens, Unterbrechung der Verbindung Hypophyse-Zwischenhirn, Druck auf den Zwischenhirnboden und schließlich auf das übrige Cerebrum. Isolierte Verdrängung eosinophiler Zellen hat zur Folge die Nanosomia pituitaria und das unbewiesene Krankheitsbild von Brugsch, Verdrängung der basophilen Epithelien Ausfall der Geschlechtsfunktion. Totale Zerstörung des Vorderlappens, Leitungsunterbrechung und Druck auf die hypothalamische Region verursacht Dystrophia adiposogenitalis, Diabetes insipidus, vielleicht auch Diabetes mellitus, Kachexie nach Simmonds. Störung des Zwischenhirnbodens allein hat zur Folge manchmal Psychosen, die denen des Korsakoffsyndroms gleichen. Weiteres Wachstum bewirkt Hirndrucksymptome, Druck auf das Chiasma opticum mit bitemporaler Hemianopsie, Abschnürung des Willisischen Gefäßkranzes.

Literatur

Handbuch der Inneren Sekretion. V. Dr. M. Hirsch. Benda Bd. I, S. 867 ff.; Berblinger Bd. I, S. 910 ff.; B. Aschner: Physiologie der Hypophyse Bd. II, 1.

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. VIII. Julius Springer, Berlin 1926. E. J. Kraus: Die Hypophyse.

Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. XVI, Berlin 1931; Biedl: Die Hypophyse.

Paul Trendelenburg. Die Hormone, Bd. I, Berlin, Julius Springer 1929.

H. Zondek: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin, Julius Springer 1926.

Die Drüsen mit innerer Sekretion. Aeskulapverlag Wien-Leipzig 1937.

Pathologische Anatomie Bd. II, hrsg. v. L. Aschoff. Gustav Fischer, Jena 1936. E. v. Gierke: Drüsen mit innerer Sekretion.

Zentralblatt für allg. Pathol. u. path. Anatomie (daselbst Literatur).

Lebenslauf

Ich, Theodor Stählin, wurde am 3. Oktober 1912 in Seukendorf bei Fürth als Sohn des evang. Pfarrers Johannes Stählin und seiner Ehefrau Johanna geb. Gengnagel, geboren. Die Volksschule besuchte ich in Dinkelsbühl, wo ich auch anschließend in die Lateinabteilung der dortigen Realschule eintrat. Nach drei Jahren setzte ich meine Ausbildung am Progymnasium Windsbach und am Gymnasium Ansbach fort, wo ich im Frühjahr 1932 die Reifeprüfung ablegte. Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1932 in Tübingen. Die folgenden Semester studierte ich in Rostock. Dort bestand ich im Oktober 1934 meine Aerztliche Vorprüfung. Für das Winter- und Sommersemester 1934/35 war ich vom Studium zum freiwilligen Militärdienst beurlaubt. Meine beiden ersten klinischen Semester hörte ich in Freiburg i. Br., die restlichen drei Semester bis zum Medizinischen Staatsexamen verbrachte ich in Tübingen. Mein 11. medizinisches Semester wurde mir auf Grund des freiwilligen Dienstes bei der Wehrmacht erlassen.